

Thesis

WÜRZBURG

1965

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. W. WACHSMUTH

CHOLELITHIASIS UND SCHWANGERSCHAFT

Eine statistische und klinische Studie mit einem Rückblick auf die wichtigsten Theorien über die Pathogenese der Gallensteine und über die Ursachen ihres häufigeren Vorkommens bei der Frau.

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt an der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Walter ZILLY

aus Singen/Pforzheim

Würzburg 1965

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0223

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. W. WACHSMUTH

CHOLELITHIASIS UND SCHWANGERSCHAFT

Eine statistische und klinische Studie mit einem Rück-
blick auf die wichtigsten Theorien über die Pathogenese
der Gallensteine und über die Ursachen ihres häufigeren
Vorkommens bei der Frau.

INAUGURAL - DISSERTATION

verfaßt an der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Walter ZILLY

aus Singen/Pforzheim

Würzburg 1965

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. G I E S E L E R

Korreferent: Prof. Dr. W. W A C H S M U T H

Tag der Promotion: 17. 10. 67

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

CHOLELITHIASIS UND SCHWANGERSCHAFT

Eine statistische und klinische Studie mit einem Rückblick auf die wichtigsten Theorien über die Pathogenese der Gallensteine und über die Ursachen ihres häufigeren Vorkommens bei der Frau.

EINLEITUNG

Mit der Entwicklung der Gallengangschirurgie in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts erlangte die Frage nach der Entstehung von Gallensteinen zunehmendes Interesse, und in der Folgezeit wurde eine Vielzahl von Experimenten durchgeführt, die dieses Problem klären sollten.

Grundlegende Untersuchungen stellte schon MECKEL von HEMSBAUGH in seiner 1856 erschienenen Mikrogeologie an. Ihm schloß sich NAUNYN in seiner Monographie "Klinik der Cholelithiasis" aus dem Jahre 1892 an, und nun entstand eine verwirrende Zahl von zum Teil keineswegs übereinstimmenden Theorien.

Obwohl in neuerer Zeit die Diagnostik durch den Ausbau der Cholecystographie, der peroperativen und postoperativen Cholangiographie und der Manometrie der Gallenwege bedeutende Impulse erhielt, und die Bemühungen um eine eindeutige Klärung der Frage der Gallensteinentstehung keineswegs erlahmt sind, gehört die Erforschung der Gallensteinogenese "zu den noch unvollkommen gelösten Aufgaben der modernen Medizin". (HESS)

Die klinische Erfahrung zeigt immer wieder, daß Frauen, insbesondere Frauen, die eine oder mehrere Schwangerschaften durchgemacht haben, bevorzugt von Gallensteinen befallen werden, ja daß oft die ersten durch Gallensteine hervorgerufenen Beschwerden im Verlauf einer Schwangerschaft oder im Wochenbett auftreten. Diese Tatsache hat nun eine ganze Reihe von Autoren veranlaßt, einen Zusammenhang zwischen der Entstehung von Gallensteinen und der Schwangerschaft zu sehen und eigene Theorien über die Ursachen dieses Zusammenhangs aufzustellen. An Hand vieler Statistiken wurde versucht, das häufige Auftreten von Cholelithiasis bei Frauen, die geboren haben, zu begründen. Aber auch hier widersprechen sich die Ansichten, und obwohl die Mehrzahl der Autoren zu einem positiven Ergebnis kommt, fehlt es nicht an solchen, die auf Grund ihrer statistischen Ergebnisse eine Beziehung zwischen Schwangerschaft und Gallensteinbildung anzweifeln oder gar verneinen.

Die vorliegende Arbeit will nun das Problem des Gallensteinbefalls von Frauen mit Kindern auf Grund des eigenen statistischen Materials behandeln und einen Überblick über die wichtigsten Theorien früherer Autoren geben, die sich mit der Gallensteinpathogenese und der besonderen Bereitschaft der Frau zur Cholelithiasis experimentell oder statistisch befassten.

HAUPTTEIL

I. Pathogenese der Gallensteine

Die ersten umfassenden Untersuchungen stammen von MECKEL von HEMSBACHs Mikrogeologie aus dem Jahre 1856. Er hielt die Cholelithiasis für eine Lokalerkrankung des Gallengangsystems. Die wesentlichen Bestandteile der Gallensteine seien Cholesterin und Pigmentkalk oder Mischungen beider, die durch ein organisches Bindemittel zusammengehalten würden.

Als notwendige Voraussetzung jeder Steinbildung betrachtete er den "Katarrh". Er war der Ansicht, daß die Gallensteine einer fortwährenden Umbildung unterlägen und durch Eindringen von Cholesterin die anderen Bestandteile, besonders der Bilirubinkalk, verdrängt würden, sodaß am Ende als sekundäre Gebilde reine Cholesterinsteine entstünden.

FRERICHS (1861) schloß sich der Theorie MECKELs vom "steinbildenden Katarrh" als Grundbedingung für die Konkrementbildung an und versuchte, das Ausfallen der Gallenbestandteile chemisch zu erklären. Er nahm an, daß gallensaures Natron und die Seifen der Galle das Cholesterin und Bilirubin in Lösung hielten.

Einen entscheidenden Einfluß auf die Erklärungsversuche der Gallensteinentstehung nahm die bakteriologische Ära. So wurde von NAUNYN in seiner 1892 erschienenen Monographie "Klinik der Cholelithiasis" die Theorie von der bakteriellen Infektion aufgestellt. Ihm gelang es, aus dem Inhalt steinhaltiger Gallenblasen für Versuchstiere pathogen wirkende Stämme des Bacterium coli zu züchten. Sie erzeugten bei den Tieren einen Katarrh der Gallenwege, und

daraus schloß NAUNYN, daß das Primäre bei der Gallensteinbildung der "steinbildende Katarrh" MECKEL von HEMSBACHs sei, hervorgerufen durch das Eindringen von Bacterium coli. Begünstigend wirke alles, was den Gallenabfluß störe oder verhindere. Er glaubte, daß durch die Entzündung der Gallenblasenschleimhaut eine reichliche Abschilferung von Epithelien zustande käme, aus denen sich einmal Myelintropfen ausscheiden und zu Klumpen zusammenschließen würden. Sie sind nach NAUNYN nichts anderes als Cholesterin. Weiterhin bedingt das aus den Epithelien freiwerdende Eiweiß das Ausfallen von Bilirubinkalk aus der Lösung. Aus den Myelintropfen und dem Bilirubinkalk entstehen weiche Gebilde, die erste Anlage des Gallensteins. Eine zweite Entstehungsart ist nach NAUNYN noch häufiger. Sedimentartige Massen, die gewöhnlich in der menschlichen Galle vorkommen und chemisch aus Bilirubinkalk, Cholesterin, gallensauren Alkalien, Eiweißsubstanzen und Fett bestehen, ballen sich zu festen Klumpen zusammen, an die eine Bilirubinkalkschicht angelagert werden kann. So entstehen Gallensteine auch aus diesen klumpigen Massen, wobei die Anlagerung einer Bilirubinkalkschicht nicht unbedingt notwendig ist. Das Wachstum der Steine erfolgt durch Apposition von neuem Cholesterin und Bilirubinkalk, der wahrscheinlich in Lösung geht. Der Cholesterinstein ist also sekundär durch Umbildung eines gewöhnlichen Gallensteines entstanden, wie auch schon MECKEL von HEMSBACH annahm. Die Stauung ist nach NAUNYN die Voraussetzung für die Steinbildung. Ohne sie würden die ersten Steinanlagen fortgespült, bevor sie sich zu Gallensteinen entwickeln könnten. Zum anderen wird durch die Stauung das Eindringen von Bacterium coli begünstigt, dessen Einwirkung auf die Schleimhaut für die Desquamation der Epithelzel-

len und damit für die Steinbildung von entscheidender Bedeutung ist.

Ausgehend von der bakteriellen Theorie NAUNYNS gelang es MIGNOT im Jahre 1898 zum ersten Mal experimentell Gallensteine zu erzeugen. Er betrachtete die bakterielle Infektion als die Hauptursache für die Gallensteinentstehung. Wichtig für die Erzeugung einer Cholelithiasis seien zwei Faktoren: 1. Bakterien mit abgeschwächter Virulenz. Er fand nämlich in allen Fällen, in denen mit virulenten Bakterien infizierte Fremdkörper in die Gallenblase eingebracht waren, eine mehr oder minder starke Cholecystitis mit Niederschlägen, aber keine Steinbildung, solange die Virulenz der Bakterien anhielt. 2. Aufhebung der Kontraktilität der Gallenblase.

Ungefähr gleichzeitig mit MIGNOT und unabhängig von ihm stellte MIYAKE Versuche mit Kaninchen und Hunden an, die im wesentlichen zu den gleichen Ergebnissen führten. Bei allen erfolgreichen Versuchen war die Gallenblase geschrumpft und entzündet und die Galle mit einer oder mehreren Bakterienarten infiziert. Daraus schloß er, daß für die künstliche Erzeugung von Gallensteinen einmal die Infektion der Galle mit dem daraus resultierenden chronischen Katarrh der Gallenwege, dann aber auch eine Stauung von grundlegender Bedeutung sei, da sie verhindere, daß erste Anlagen späterer Steine durch Kontraktion der Gallenblase ins Duodenum abgestoßen würden. Dabei stimmte er mit MIGNOT darin überein, daß die Art der Bakterien für die Konkrementbildung unwesentlich sei.

MIGNOT und MIYAKE bestätigten also mit ihren Experimenten NAUNYNS

Infektionstheorie, die bis über die Jahrhundertwende hinaus fast allgemein anerkannt war.

Allerdings wandte sich schon 1893 der dänische Pathologe LANGE dagegen, die Infektionstheorie für alle Arten von Steinen in der gleichen Weise anzuwenden. Er beschrieb drei Hauptformen von Steinen: die Pigmentkalksteine, die geschichteten multiplen sowie die solitären Cholesterinsteine und vertrat die Ansicht, daß die Entstehung dieser drei Arten vollkommen verschieden sein müsse. Die Pigmentsteine, so stellte er fest, würden meist in Gallenblasen ohne jegliche pathologischen Veränderungen gefunden, während Cholesterinsteine stets in mehr oder weniger entzündlichen Gallenblasen vorkämen.

Ebenso widersprach CHAUFFARD NAUNYNS Ansicht, indem er betonte, daß Galleninfektion und die Gegenwart von Bakterien in den Steinen sekundär sein könnten. Es gelang ihm auch in Versuchen nachzuweisen, daß die in den Gallensteinen gefundenen Bakterien sekundär von der Galle aus eingedrungen waren.

Eine neue Theorie wurde 1900 von BOYSEN aufgestellt, der NAUNYNS Anschauungen völlig ablehnte. Er ging in der Hauptsache vom Strukturbild der Steine aus und versuchte damit die Gallensteingenesse zu erklären. Da er auch in den Ductūs hepatici Pigmentsteine fand, glaubte er, daß ihr Entstehungsort nicht die Gallenblase selbst, sondern die größeren Gallenwege seien. Pigmentsteine in der Gallenblase sind seiner Ansicht nach mit dem Gallenstrom dorthin geschwemmt. Der organische Bestandteil des Pigmentsteines bestehe aus Zellen, die sich infolge einer Desquamation abgestoßen haben. Im Gegensatz zu NAUNYN ist dieser Katarrh aber

nicht bakteriellen Ursprungs. BOYSEN glaubt, daß eine chemische Reizung oder Stase genügen, um die steinbildenden Voraussetzungen in den Gallenwegen zu schaffen. Die erste Anlage der Cholesterinsteine sowie auch der facettierten Steine sah er in den Pigmentsteinen. Sie bilden Kristallisationszentren für die Cholesterinablagerung und verursachen Entzündungen in der Gallenblase, wodurch die Cholesterinmenge noch vermehrt wird. Die Entzündung ist nach BOYSEN ein sekundärer Vorgang, hervorgerufen durch die Anwesenheit der Steine in der Gallenblase und die durch sie verursachte Infektion.

Die Untersuchungen der nächsten Jahre standen unter dem Einfluß chemischer und kolloidchemischer Untersuchungen. GERARD und KRAMER gelang es experimentell, Cholesterinausscheidungen aus der Galle unter Ausschluß von Epithelien und Eiweiß zu erzielen und damit die Ansicht NAUNYNS zu widerlegen, daß das Cholesterin für die Gallensteinbildung von der Gallenblasenschleimhaut stamme und das in ihr gelöste Cholesterin für die Steinbildung unbedeutend sei.

Im Gegensatz zu der Annahme einer einheitlichen Genese aller Steinformen, wie sie NAUNYN und vorher schon MECKEL von HEMS-BACH vertraten, schlossen ASCHOFF und BACMEISTER auf Grund ihrer pathologisch-anatomischen und bakteriologisch-chemischen Studien auf eine selbständige Entstehung der verschiedenen Steinarten.

ASCHOFF hielt die Fettresorption in den Epithelien und Lymphgefäßen der Gallenblasenschleimhaut für die Gallensteinpathogenese als besonders bedeutungsvoll, weil die Fette Lösungsmittel für das Cholesterin seien, und eine Verarmung der Galle an Neu-

tralfetten den Ausfall von Cholesterin begünstigen müsse. Unterstützt werden die Resorptionsvorgänge der Gallenblasenschleimhaut bei gleichzeitiger Gallenstauung. Die Epithelien der Gallenblase können wohl Schleim aber kein Cholesterin produzieren (bei NAUNYN waren sie die Hauptlieferanten des Cholesterins in der Gallenblase). ASCHOFF war der Ansicht, daß das Cholesterin in der Galle als Cholesterin-Neutralfett-Gemisch gelöst sei und von den Epithelzellen der Gallenblasenschleimhaut resorbiert werde, wobei es dort zu einer Spaltung in Neutralfett und Cholesterin käme. Der reine Cholesterinstein entstehe ohne Infektion oder entzündliche Veränderungen der Schleimhaut direkt aus der Galle.

In Fortsetzung der Arbeiten GERARDS, KRAMERS und ASCHOFFs kam BACMEISTER zu folgenden Ergebnissen: An Hand seiner Versuche bewies er eindeutig, daß das Cholesterin für die Gallensteine aus der Galle stammt und weder direkt noch indirekt von den Epithelien der Gallenblasenschleimhaut geliefert wird. Er glaubte, daß der Ausfall des Cholesterins durch eine chemische Veränderung in der gestauten Galle erfolge. Dieser Vorgang wird durch Epithelien, die auch in der nicht entzündeten, gesunden Gallenblase vorkommen, beschleunigt. Begünstigend wirken Bakterien, u.zw. ist die Cholesterinausfällung umso stärker, je mehr die Gallenblase von Bakterien befallen ist. Durch seine Versuche in vitro kam er zu dem gleichen Ergebnis wie ASCHOFF, nämlich, daß sich der reine Cholesterinstein ohne Entzündung oder Infektion allein durch Gallenstauung bei bestehender Störung des Cholesterinstoffwechsels entwickeln kann. Er stellte sich die Entstehung eines Cholesterinsteines so vor, daß die Lösungsfähigkeit der Galle

für Cholesterin allmählich herabgesetzt wird und es nach und nach in flüssiger Form ausfällt. Durch Zusammenfließen von Myelintropfen entsteht eine Kernanlage, die durch Anlagerung von weiterem ausfallendem Cholesterin wächst, solange die Stauung anhält und die Galle Cholesterin liefert. Die gemischten Gallensteine, die Cholesterinpigmentkalksteine, trennt BACMEISTER in ihrer Genese streng von den reinen Cholesterinsteinen und hält zu ihrer Entstehung nicht nur eine Infektion der Galle, sondern außerdem noch eine chronische Entzündung der Gallenblasenschleimhaut für erforderlich. Der Kalk der Cholesterinkalksteine stammt aus den Schleimdrüsen der Gallenblasenwand, deren Kalkausscheidung bei chronisch entzündlichen Prozessen stark vermehrt ist. Das Überwiegen der Cholesterinkalksteine über die reinen Cholesterinsteine erklärte er damit, daß die gestaute Galle leicht infiziert werden und zu einer Cholecystitis führen könne, wodurch der Kalkgehalt in der Gallenblase sich möglicherweise erheblich vermehre und so die Bedingungen für die Bildung der Pigmentkalksteine geschaffen würden. Als Erreger, die das entzündliche Gallensteinleiden verursachen, kommen nach ASCHOFF und BACMEISTER besonders das Bacterium coli und der Typhusbazillus in Betracht. Der Nachweis abgestorbener oder gar kultivierbarer Bakterien im Innern der Gallensteine, der oft als Hauptstütze der Entzündungstheorie angeführt wurde, ist für ASCHOFF und BACMEISTER kein Beweis für die entzündliche Steingenese, nachdem es BACMEISTER experimentell gelang, in sterile Galle jeglicher Zusammensetzung Bakterien sekundär zum Einwandern zu bringen.

LICHTWITZ, der den Ausfall der chemisch so verschiedenen Be-

standteile der Gallensteine durch physikalisch-chemische Vorgänge einheitlich zu erklären versuchte, schloß sich 1908 der Lehre NAUNYNS von der entzündlichen Steingenesse auf Grund seiner kolloidchemischen Erwägungen und Versuche an. Er hielt die Galle für eine komplizierte Lösung von Kolloiden und Elektrolyten. Mucin, Cholesterin, Lecithin, aber auch Bilirubin und die gallensauren Alkalien befinden sich in kolloidaler Lösung. Diese Kolloide müssen eine gleichsinnige Ladung besitzen, da sie sich als entgegengesetzt geladene Kolloide ausfällen würden. Für Lecithin, Cholesterin und auch Bilirubin nimmt er eine anodische Ladung an. In Anlehnung an NAUNYNS Befund, daß Eiweißlösung aus der Galle den Farbstoff ausfällt, betrachtete LICHTWITZ das bei der Gallenblasenentzündung in die Galle übertretende Eiweiß als Kolloid mit kathodischer Ladung, da es die anodischen Kolloide der Galle zum Ausfall bringe. Die sauren Phosphate und Karbonate des Eiweißes reagieren mit den Kalziumionen der Galle unter Bildung von Wasserstoffionen. Der dabei ausfallende phosphor- und kohlensaure Kalk bildet die anorganischen Bestandteile der Konkreme. Es gelang ihm auch experimentell in vitro, durch Eiweißlösungen Bilirubin und Cholesterin aus ihren Lösungen auszufällen. Die Reaktionen zwischen den Kalziumionen der Galle und den Phosphaten und Bicarbonaten des durch Entzündung hinzugetretenen Eiweißes führen einerseits zur positiven Ladung des Eiweißes, andererseits zum Ausfallen des kohlensauren und phosphorsauren Kalks, sodaß durch diese notwendig miteinander verbundenen chemischen und physikalisch-chemischen Vorgänge das Auftreten sämtlicher Bestandteile der Gallenniederschläge eine einheitliche Erklärung findet. Mit dem Steinkern, der aus geronnenem Kolloid mit einge-

lagertem Bilirubinkalk besteht, beginnt die Gallensteinbildung. Der Kern entsteht dadurch, daß die Schutzkolloide der Galle ausgefällt oder vielleicht durch Resorption unwirksam gemacht werden.

Die Theorie ASCHOFFs, daß die radiären Cholesterinsteine ohne Entzündung entstünden, die geschichteten Steine dagegen entzündlicher Herkunft seien, lehnte er ab und vertrat die Ansicht, daß beide Entstehungsarten vorkommen könnten, daß also auch kalkhaltige Konkreme auf nicht entzündlicher Basis entstehen.

Ebenfalls auf kolloidchemischem Weg versuchte SCHADE die Gallensteinbildung zu erklären. Er sah in der Verschlechterung der Lösungsbedingungen für das Cholesterin die Hauptursache des Cholesterinausfalles und führte verschiedene Ursachen dafür an.

Einmal wies er auf die Zersetzung der Cholate, die Cholesterin in Lösung halten, durch bakterielle Infektion hin, dann auf die von BACMEISTER nachgewiesene "innere chemische Umsetzung, welche die Stoffe, die bisher das Cholesterin in Lösung gehalten haben, betrifft". Weiterhin erwähnte er die Resorption der Cholate durch die Gallenblasenwand, besonders bei längerer Behinderung des Gallenabflusses, sodaß also Cholesterinausfällungen nicht nur Folge einer bakteriellen Infektion seien, sondern auch durch einfache aseptische Stauung entstehen können. Auch spielen die Fette für die Bildung von Gallensteinen eine bedeutende Rolle. Die Ausfällung des zweiten Hauptbestandteils der Gallensteine, des Bilirubinkalks, entsteht durch Störung einer sogenannten "Schutzwirkung" in der Galle. Auch ein Kalküberschuß führt nicht unbedingt zur Ausfällung von Bilirubinkalk. Der Ausfällungsvorgang wird dadurch beträchtlich gehemmt, daß die Kolloide den

Übergang der kolloiden Suspensionsform des Bilirubinkalkes in den Zustand der gröberen Ausflockung mehr oder weniger aufhalten. Wird dieser allerdings labile Zustand irgendwie gestört, - z.B. wird die Hemmungswirkung der Kolloide sofort aufgehoben, wenn der Galle Eiweiß zugesetzt wird -, dann kommt es zum Ausfallen aller instabil gelösten Substanzen. Der Eiweißniederschlag reißt den Bilirubinkalk mit sich, und umgekehrt fällt auch der Kalkniederschlag das Fibrin aus.

Zu einer völlig neuen Erklärung kam ROVSING in seinen Arbeiten von 1923 und 1925. Er berief sich dabei auf seine klinischen, bakteriologischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen. NAUNYNS Infektionstheorie bezeichnete er als "einen müßigen Einfall, eine Idee", und ebenso hielt er auch die Theorien MECKEL von HEMSBACKS, BOYSENS, ASCHOFFs und BACMEISTERS über die Gallensteinbildung für nicht ausreichend begründet. Die Ursache für die zum Teil sich widersprechenden Ansichten dieser Autoren suchte er darin, daß sie es versäumten, die bakteriologischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen mit der klinischen Beobachtung in Zusammenhang zu bringen. Nach seiner Anschauung beginnt die Gallensteinbildung in der Leber mit der Ausfällung von schwarzem Pigmentkalk, der mit dem Gallenstrom leicht in die Gallenblase gespült werden kann und hier infolge seiner rauen, stacheligen Form zu der Entwicklung des aseptischen "steinerzeugenden Katarrhs" führt. So werden die Pigmentsteine zu Kristallisationszentren der gewöhnlichen Gallensteinformen, um die dann Cholesterin, Bilirubin bzw. Bilirubinkalk ausgefällt werden. ROVSING fand in 530 Gallensteinen, die er untersuchte, mit einer Ausnahme einen Kern von schwarzem Pigment,

was er als Beweis für die Richtigkeit seiner Theorie ansah.

Die Konkrementbildung in den intrahepatischen Gallenwegen wird durch eine Stoffwechselanomalie, meist durch eine Toxämie oder toxische Leberschädigung ausgelöst, also keineswegs durch eine rein örtliche Erkrankung. Die Infektion ist nach seiner Ansicht nur eine unangenehme Komplikation des Gallensteinleidens, keine Voraussetzung für die Entstehung von Gallensteinen.

Während LICHTWITZ die Entzündung der Gallenblasenschleimhaut (ebenso wie NAUNYN) für eine notwendige Ursache der Steinentstehung hielt, wies WESTPHAL auf eine weitere Möglichkeit hin, wie eine funktionelle Änderung des Schleimhautverhaltens wirksam werden kann, nämlich auf die nervale Beeinflussung der Resorptionsvorgänge in der Gallenblase. Er fand bei vagaler Reizung eine erhöhte Gallenfarbstoffkonzentration, eine Anreicherung der Gallensäuren und einen vermehrten Schleimgehalt. Dabei entstehen Ausfällungen und tropfige Entmischungen, die die Grundlage für eine Steinbildung abgeben können.

Allerdings stehen diesen physiologisch-experimentellen Arbeiten von WESTPHAL sowie auch von KALK und SCHÖNDUBE, die den Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Gallenblase untersuchten, Ergebnisse über die Histologie des Nervensystems der Gallenblase gegenüber. Danach sind Vagus und Sympathicus in einem nervösen Endnetz untrennbar verbunden, sodaß eine isolierte Wirkung eines der beiden Systeme auf die Gallenblase kaum denkbar ist (STÖHR, HARTING).

HERMANN fand in neuerer Zeit bei Cholelithiasis Schädigungen des intramuralen Nervenplexus der Gallenblase, die allerdings nach

seinen Untersuchungen nicht spezifisch für die Cholelithiasis sind. Daraus schloß er, daß die Gallensteinmanifestation möglicherweise nur ein Symptom einer Erkrankung des gesamten neurohormonalen Systems sei. Diese Erkrankung tritt bei einer bestimmten Konstitution speziell an der Gallenblase klinisch in Erscheinung. Es sind also nach seiner Ansicht in erster Linie konstitutionelle Faktoren für die Steinbildung verantwortlich zu machen.

Die Erklärungsversuche der obengenannten Autoren sind nun durchaus nicht die einzigen, sie können aber wohl als grundlegend angesehen werden. Die meisten anderen Autoren schließen sich ihnen an. So steht auch heute noch teils die Entzündung NAUNYNS, teils mehr Dyscholie und Stauung, wie sie ASCHOFF und SCHADE bei der Steinbildung für wichtig hielten, im Vordergrund. Selbst die Ansicht BOYSENS und ROVSINGS wird von einigen vertreten, wenn sie nicht die Gallenblase als Sitz der Steinbildung betrachten und in einer Störung der Gallensynthese in der Leber sowie einer Störung der Steroidausscheidung den primären Faktor in der Pathogenese der Cholelithiasis sehen (WEBSTER und CAIRA).

Nach SCHÖNDUBE, der in einer 1956 erschienenen Monographie auf breiter Basis über die Steinbildung berichtet, tritt die Entzündung als steinbildender Faktor zurück, während dyskrasische Momente mehr in den Vordergrund gelangen, wobei er sich auf die Stauungsversuche WESTPHALS und die Arbeiten auf frauenärztlichem Gebiet bezieht (z.B. auf SCHÄFER).

BOLCK hält in seinem Handbuch der allgemeinen Pathologie eine Betrachtungsweise für notwendig, die das Wesentliche in einer

Veränderung des Verhältnisses zwischen Inhalt und Wandschicht sieht, d.h. "der beiden Komponenten eines funktionellen und morphologischen Systems, die zwar methodisch zu trennen sind, in Wirklichkeit aber immer zugleich gedacht werden müssen". Danach kann bei der Gallensteinentstehung primär die Schleimhaut in ihrer sekretorischen und resorptiven Tätigkeit gestört sein und so auf den Inhalt der Gallenblase wirken, andererseits kann aber auch der Inhalt irgendwie verändert sein und auf die Beschaffenheit der Schleimhaut wirken. Beide Komponenten beeinflussen sich dann im weiteren Verlauf sehr ungünstig. In einem Punkt stimmt man heute allgemein überein, nämlich daß trotz der vielen Mühe und Arbeit das Rätsel der Gallensteinpathogenese noch keineswegs gelöst ist.

Aus den oben angegebenen Ergebnissen, die man experimentell erzielen konnte, geht aber doch hervor, daß eine ganze Reihe von Faktoren wie Stauung, Entzündung, Eindickung der Galle und Cholesterinanreicherung bei der Entstehung von Gallensteinen mitwirken, und es ist nun zu untersuchen, ob diese Faktoren bei der Frau besonders in der Gravidität, eine Rolle spielen.

II. Steinbildung und Schwangerschaft

Eine Beziehung zwischen Schwangerschaft und Cholelithiasis erkannte schon ETMÜLLER (nach HOPPE-SEYLER) in der ersten Hälfte des 18. Jahrhunderts (1708). Aus dem Jahre 1733 stammt eine Arbeit von HOFFMANN, in der er betonte, daß das weibliche Geschlecht an sich und besonders auch zur Zeit um die Menopause

zur Gallensteinbildung prädisponiere. Th. COE machte 1757 Störungen in der Bewegung von Brustkorb und Abdomen, wie sie durch zu enges Schnüren und bei der Schwangerschaft entstünden, für den größeren Gallensteinbefall bei Frauen verantwortlich. 1868 bestätigte DURAND-FARDEL, daß die Schwangerschaft die Steinbildung begünstige. NAUNYN, nach dessen Ansicht ja alles, was den Gallenabfluß stört oder verlangsamt, für die Entstehung von Gallensteinen wichtig ist, erklärte ihre Häufigkeit bei der Frau durch den Einfluß von einschnürender Kleidung und Schwangerschaft. In dem grobmechanischen Druck, den der schwangere Uterus auf den Ductus cysticus ausübt, sah er eine Ursache für die Stauung der Gallenblase. LANGENBUCH betrachtete als Hauptursache für die Gallensteinentstehung ebenfalls "die Schwangerschaft, und deswegen sind sie zu bedauern, und das Schnüren, weswegen sie mehr Tadel verdienen". Auch ASCHOFF und BACMEISTER schrieben der Schwangerschaft und den durch sie bedingten Störungen eine wichtige Rolle zu. Das Zustandekommen einer Infektion und damit des entzündlichen Gallenblasenleidens ist durch die mechanische Stauung während der Gravidität besonders gewährleistet. Die normale Gallenblase sowie der Ductus cysticus sind bakterienfrei, das duodenalwärtige Drittel des Ductus choledochus muß aber gewöhnlich als infiziert angesehen werden (ROHDE). Wenn nun der Gallenabfluß behindert ist, kann die bakterielle Infektion, die Voraussetzung für die Entstehung der Cholesterinkalksteine ist, eintreten. Entscheidend ist nach ihrer Ansicht auch eine allgemeine Enteroptose, wie sie besonders bei Frauen nach mehreren Geburten auftritt. ASCHOFF wies darauf hin, daß bei der Enteroptose der Ductus cysticus im Halsteil abgelenkt werden kann, wodurch eine Stauung

in der Gallenblase entstehen kann.

RHODE, der in seiner Arbeit 1920 "Zur Pathologie und Chirurgie der Steinkrankheit und der entzündlichen Gallenwege" die bis dahin bekannten ätiologischen Faktoren für die Steinbildung diskutierte, begründete das stärkere Überwiegen des weiblichen Geschlechtes mit den Generationsvorgängen der Frau und besonders der Gravidität mit ihren Folgen. Er nahm vor allem mechanische Störungen im Gallenabfluß an, die eine Gallenstauung verursachen und begünstigen. Auch hielt er die durch den wachsenden Uterus entstehende Behinderung der Zwerchfellatmung (wie auch schon NAUNYN), die normalerweise durch Druck auf die Leber den Gallenabfluß fördern soll, für entscheidend. Die Obstipation, die während der Schwangerschaft recht häufig beobachtet wird, ist insofern beeinflussend, als Muskelzellen des Darmes und der Gallenblase die gleiche Innervation haben und so eine Hemmung der Darmperistaltik auch zu einer Hemmung der Muskeltätigkeit der Gallenblase führen soll. Dazu kommt noch, daß mit der Obstipation eine venöse Stauung im Darm verbunden ist, die schließlich auch die Pfortader und ihre Leberäste betrifft. Dadurch soll die Leber vermehrt Cholesterin ausscheiden.

Von SCHÄFER wird die chronische Obstipation als Ursache für die Gallensteinbildung in der Gravidität abgelehnt. Er wies darauf hin, daß nicht die Obstipation in der Schwangerschaft eine Funktionsänderung der Gallenblase hervorruft, sondern sowohl die Funktion des Darmes als auch die Funktion der Gallenblase "von den ihnen übergeordneten Hormonen abhängig sind, welche in dem Körper der Schwangeren in übergroßer Menge vorhanden sind". Ferner konnte er durch seine röntgenologischen Untersuchungen

die Ansicht ROHDEs über die Bedeutung der Zwerchfellatmung für die Gallenblasenentleerung widerlegen. Er fand nur eine unwesentliche Einschränkung der Zwerchfellatmung während der Schwangerschaft. Zugleich betonte er, daß der Zwerchfellatmung nicht die Rolle für die Entleerung der Gallenblase zukäme, die man ihr zugeschrieben hatte, und betrachtete die Funktion des Zwerchfells als unwesentlich für die Steingenesse.

Ebenso argumentiert NÄGELI, der beobachten konnte, daß bei stillgelegter rechter Zwerchfelloberfläche Phrenicusoperierter die Entleerungszeit der Galle gleichblieb.

Neben mechanischen Störungen sind aber nach ROHDE auch Stoffwechselstörungen während der Gravidität ausschlaggebend für die Steinentstehung. Im Verlauf der Schwangerschaft werden erhöhte Anforderungen an den weiblichen Organismus gestellt, einmal infolge der durch das Wachsen des Foeten bedingten Mehrleistung im Stoffwechsel, die Produktion und Speicherung von Reservestoffen für Gravidität und Wochenbett, zum anderen dadurch, daß der Organismus die giftigen Stoffwechselprodukte des Foeten und der Placenta verarbeiten, unschädlich machen und ausscheiden muß. Dabei fällt der Leber eine große Rolle zu.

In diesem Zusammenhang ist auch HOFBAUER zu erwähnen, der 1907 den in der Folgezeit viel umstrittenen Begriff der "Schwangerschaftsleber" geprägt hat. An Lebern von Frauen, die kurz ante oder post partum gestorben waren, fand er charakteristische Veränderungen. Er stellte eine Fettinfiltration in den zentralen Acinusabschnitten und einen Glykogenmangel der Leberzellen, häufig eine Gallenstauung mit Pigmentablagerungen in den inneren Läppchenbezirken und eine Erweiterung der Gallenkapillaren fest.

Als Ursachen dieser Veränderungen sah HOFBAUER die Zufuhr fetaler toxischer Exkretionsstoffe, passive Hyperämie durch venöse Stauung, Gallenstauungen und verstärkten Erythrocytenzerfall an. Die Leberzelle wird insuffizient, und es gelangt vermehrt Cholesterin in die Gallenblase, zumal in der Leber durch den erhöhten Erythrocytenzerfall größere Mengen von Cholesterin entstehen. Auch wird durch Hyperämie der Schleimhaut der Gallenwege die Schleimproduktion gesteigert. Zusammen mit der Stauung der Gallenflüssigkeit sind so nach HOFBAUER die Voraussetzungen für die Steinbildung gegeben.

Allerdings änderte sich die Ansicht über die sogenannte Schwangerschaftsleber mit der intravitalen Leberbiopsie und neueren leberspezifischen Funktionsproben. Vor kurzem untersuchte FRIEDBERG die Leberfunktion in der Schwangerschaft und betonte, daß die Gravidität für eine normal funktionierende Leber keine wesentliche Belastung darstelle. Die morphologischen Veränderungen sind geringfügig und keineswegs für die Schwangerschaft spezifisch. DIETEL fand nur eine Vermehrung der zweikernigen Leberzellen, was er als Zeichen einer gesteigerten Funktion erklärte. NIXON gelangte zu demselben Ergebnis und hob ebenfalls hervor, daß in der normalen Schwangerschaft keine spezifischen morphologischen Veränderungen an der Leber zu finden seien.

Auch chemisch-physiologische Gesichtspunkte und hier wiederum besonders die Hypercholesterinämie während der Schwangerschaft werden in der Literatur oft diskutiert.

Ausführliche Untersuchungen über den Cholesterinstoffwechsel stammen von CHAUFFARD und GRIGAUT, die zeigten, daß der Cholesterinspiegel im Blut unabhängig von der Nahrungsaufnahme unter

bestimmten Verhältnissen, wie z.B. in den letzten Monaten der Schwangerschaft, aber auch im Klimakterium, erhöht ist. Sie erklären diese Anreicherung als eine Mehrproduktion, die von Ovarien und Nebennieren ausgeht.

ASCHOFF fand den Cholesteringehalt der Galle bei Schwangeren erhöht und führte als Grund dafür eine durch die Gravidität bedingte Fettstoffwechselstörung an.

Im Gegensatz zu CHAUFFARD und GRIGAUT, die der Ansicht waren, daß der Cholesterinspiegel in der Galle unabhängig von dem im Blut sei, glaubten BACMEISTER und HAVERS auf Grund ihres Gallenblasenfistelversuchs an einer trächtigen Hündin, daß die Cholesterinausscheidung durch die Leber normalerweise dem Angebot aus dem Blut entspreche, aber bei der Gravidität entweder eine Retention der Lipide vorliege oder die Lipide sich in ihrer Konstitution so änderten, daß sie die Leber nicht passieren könnten.

Heute ist man der Ansicht (SCHÖNDUBE), daß es neben einem alimentären exogenen Cholesterinstoffwechsel auch einen endogenen Stoffwechsel gibt, nachdem durch Bilanzversuche nachgewiesen wurde, daß mehr Cholesterin durch Kot und Galle ausgeschieden als gegeben wurde (ENDERLEN, TANNHAUSER). Außer der Leber kommt als zweites Exkretionsorgan für das Cholesterin auch der Dickdarm in Frage. Es wurde nämlich von SPERRY festgestellt, daß bei einer totalen Gallenfistel das Cholesterin nicht im Kot verschwand. Ferner konnten BEUMER und HEPNER zeigen, daß intravenös injiziertes Cholesterin nicht durch die Galle ausgeschieden, wohl aber im Stuhl wieder gefunden wird.

Die Ovarien sollen für den Cholesterinstoffwechsel insofern wichtig sein, als sich bei deren Ausschaltung nach Kastration ein erhöhter Cholesterinspiegel im Blut fand, der allerdings im Gegensatz zur Schwangerschaft langsam wieder zur Norm abfiel (HERRMANN und NEUMANN). Auch SCHÄFER beobachtete bei ovarieller Dysfunktion erhöhte Cholesterinwerte im Serum und der Gallenblase. SEITZ vermutet, daß die Anhäufung der Lipide in der Schwangerschaft mit einer vermehrten Produktion des Lipoids in Nebennieren, Ovar und anderen lipoidhaltigen Organen zusammenhängt.

Über Cholesterinwerte in der Galle während der Schwangerschaft existiert eine ganze Reihe von Angaben, die zum Teil stark voneinander abweichen.

So schwanken z.B. bei WESTPHAL die Werte zwischen 200 und 98 mg, während PRIBRAM nur sehr geringe Werte fand und am Ende der Schwangerschaft manchmal nur noch Spuren von Cholesterin in der Gallenblase feststellen konnte. Diese Differenzen führte SCHÄFER zum Teil auf die unterschiedlichen Bestimmungsmethoden des Cholesterins zurück. Auch die Blutcholesterinwerte schwanken, allerdings finden alle Autoren in der Schwangerschaft eine Hypercholesterinämie. Die Höhe des Cholesterinwertes scheint individuell verschieden zu sein. Trotz gewisser Schwankungen während der Gravidität werden aber niemals Werte unterhalb der Norm erreicht. Nach DÖRING kommt es im Laufe der Schwangerschaft zu einem fortwährenden Ansteigen der Serumlipide. Für das Gesamtcholesterin beträgt der Anstieg durchschnittlich 100 %.

SCHÄFER hat den Cholesterinstoffwechsel während der Schwangerschaft eingehend untersucht. Er bestimmte zunächst durch Dao-

denalsondierung die Cholesterinwerte bei gesunden, nicht schwangeren Frauen und fand im Serum Werte zwischen 112 und 150 mg%, in der Blasengalle zwischen 120 und 148 mg%. Zur Gewinnung der Blasengalle verwandte er Olivenöl und stellte dabei fest, daß die Zeit, die verging, bis Blasengalle abtropfte, zwar unterschiedlich war, aber grundsätzlich länger dauerte als bei Nichtschwangeren. Bei Graviden erhielt er Blutcholesterinwerte zwischen 120 und 280 mg%, wobei er in den letzten Monaten der Schwangerschaft neben sehr hohen Werten zum Teil auch Cholesterinmengen bestimmte, die nicht viel höher als bei Nichtgraviden waren. Die Angaben über den Cholesteringehalt der Blasengalle bewegten sich zwischen 78 und 180 mg%, am Ende der Gravidität lagen sie im allgemeinen niedriger als in den übrigen Monaten der Schwangerschaft, wo absolut erhöhte Cholesterinwerte gegenüber Nichtgraviden gefunden wurden. Das Blutcholesterin schwankte im Wochenbett zwischen 182 und 222 mg% und ein Vergleich mit den Cholesterinwerten während der Schwangerschaft ergab keinen Abfall des Serumcholesterins im Wochenbett in der ersten Woche.

SCHÄFER stimmte darin mit BENDA überein, nach dem sich die Cholesterinwerte auch wenig ändern. Das Cholesterin der Blasengalle fand er in den ersten Tagen des Wochenbetts sehr niedrig. Allerdings war es bei zwei Frauen, bei denen das Kind unter der Geburt gestorben war, die also nicht stillten, auffallend erhöht (160 und 185 mg%). Er kam daher zu dem Schluß, daß das Stillen einen gewissen Einfluß auf die Ausscheidung des Cholesterins in die Blasengalle haben müsse. Nach SEITZ werden im Wochenbett beträchtliche Mengen Cholesterin mit der Milch abgesondert. Bei einem mittleren Gehalt der Frauenmilch von 0,18 % Cholesterin

beträgt die Gesamtabgabe bei einer Milchproduktion von 1/2 Ltr. pro Tag 0,69 g. Folglich bleibt der Cholesterinspiegel bei nichtstillenden Wöchnerinnen länger erhöht als bei Frauen, die stillten, was besonders zur Gallensteinbildung prädisponieren soll. Nach HERRMANN und NEUMANN fällt das Absinken der Lipide im Blut geradezu mit dem Einschießen der Milch zusammen. Während der nächsten Wochen nimmt dann die Cholesterinausscheidung durch die Milch ab, und fünf Wochen post partum wurde nur noch 1/10 des Anfangswertes in der Milch abgegeben. PRIBRAM ist auf Grund seiner Untersuchungen der Ansicht, daß während des Wochenbetts eine Ausschwemmung des Blutcholesterins durch die Gallenblase stattfindet, das Blutcholesterin sinkt, das Gallencholesterin ist erhöht. SEITZ schließt sich dieser Auffassung an. Ebenso hält auch WESTPHAL einen Cholesterinausfall während des Wochenbetts durch eine Ausschwemmung des Cholesterins in die Gallenblase für möglich.

LARGE und Mitarbeiter berichten über einen Fall, bei dem sich während der Schwangerschaft eine T-Drainage im Gallengang befand und in verschiedenen Zeitabständen die Gallenwerte analysiert wurden. Die Ergebnisse zeigt Abb.1:

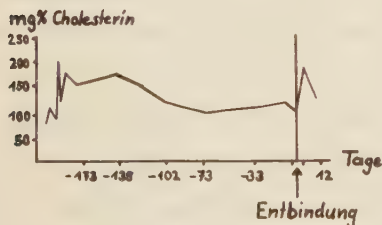


Abb.1
Cholesterinwerte der
Gallenblase in
Schwangerschaft und
Wochenbett.

Auch hieraus ist zu ersehen, daß das Cholesterin der Blasengalle bei Beginn des Wochenbetts steil ansteigt. Auf Grund ihrer Untersuchungen an Gallen von 28 Schwangeren, 8 Gesunden und 8 Gallensteinträgerinnen kamen die Verfasser allerdings zu dem Schluß, daß weder die Lebergalle noch die Gallenblasengalle während der Schwangerschaft nennenswert verändert sind, sodaß sie eine Steinbildung hervorrufen könnten.

Über ein ähnliches Ergebnis berichten KATSUKI et al. auf Grund ihrer Versuche an 9 trächtigen cholecystektomierten Schafen, bei denen sie pH-Werte und Menge der Gallenflüssigkeit sowie Konzentration von Gallenfarbstoffen, Elektrolyten und Cholesterin bestimmten. Aus ihren Ergebnissen schlossen sie, daß die Schwangerschaft einen geringen Einfluß auf Volumen und Zusammensetzung der Lebergalle habe.

Neben diesen negativen Angaben stimmt aber doch die Mehrzahl der Autoren darin überein, daß die Galle in der Schwangerschaft oder im Wochenbett von der Norm abweicht. RIEGEL und Mitarbeiter, die bei 34 Kaiserschnitten aus der Gallenblase entnommene Galle untersuchten, fanden am Ende der Gravidität eine veränderte Zusammensetzung der Galle, der Cholesteringehalt war höher, der Gehalt an Kalzium und Gallensalzen niedriger. Dadurch, so glaubten sie, entstünde eine die Steinbildung begünstigende Zusammensetzung der Galle. Auch POTTER beschäftigte sich mit der Galle von 390 schwangeren Frauen und kam zu der Ansicht, daß die Galle in der Gravidität abnormal sei. Feststeht auf Grund zahlreicher Untersuchungen, daß während der Schwangerschaft eine endogene Cholesterinvermehrung sowohl im Blut als auch besonders in der Galle zustande kommt (SCHÖNDUBE).

Für den Ausfall des Cholesterins werden verschiedene Ursachen angenommen. So bilden z.B. nach dem WIELAND'schen Prinzip die Gallensäuren einen Kolloidschutz für das Cholesterin. Ist das Verhältnis Gallensäuren zu Cholesterin durch vermehrte Resorption der Gallensäuren, wie sie bei der Entzündung angenommen wird, verschoben, kommt es zum Niederschlag des Cholesterins. Auch Stoffe wie Mucoproteide und Lecithin werden als Kolloidstabilisatoren bezeichnet und sollen Cholesterin und Bilirubinate in Lösung halten. Eine Störung dieser Mucoproteidzusammensetzung soll zum Ausfall und zur Steinbildung führen (MATSUCKA, KLEEGER). Von JONES stammt die Theorie, daß die Oxydation von Fettsäuren mit langen Kohlenstoffketten durch Bilirubin die Cholesterinlöslichkeit beeinflussen und dadurch zur Steinbildung Anlaß geben können.

ANDREWS wies auf die Absorption von Gallensalzen während kurzer Perioden eines Cysticusverschlusses hin und erklärte so die Bildung von Cholesterinsteinen. Eine Cholesterinämie ist dabei nicht erforderlich.

Nach CHAUFFARD wird die Cholesterinfällung durch eine Verminderung der Bildung von Gallensäuren in der Leber erklärt.

Änderungen des pH der Galle nach der alkalischen Seite soll zur Ausfällung des Cholesterins führen (FELDMANN, MORRISON und KRANTZ). SCHÄFER verglich die pH-Konzentrationen während der Schwangerschaft mit pH-Werten bei Nichtschwangeren und Nichtgallensteinkranken und fand, daß die Werte bei Nichtschwangeren mit denen bei Graviden fast ganz übereinstimmten. Auf Grund seiner Versuche an einer trächtigen Hündin wies er darauf hin, daß der Bilirubin-gehalt in der Schwangerschaft konstante Werte zeigte (200 mg%).

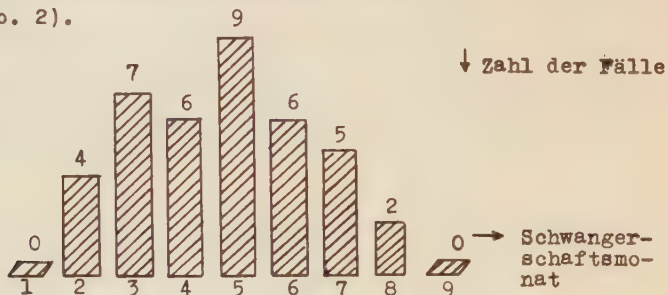
Im Puerperium stieg er an und behielt dann wieder einen konstanten Wert (400 mg%). Er fand auch keine nennenswerten Veränderungen in der Gallensäurenkonzentration.

Zu dem gleichen Ergebnis kam WESTPHAL, der bei pH-Bestimmungen der Blasengalle von Hunden feststellte, daß bei Vagusreiz eine Verschiebung des pH von 6,63 nach 5,50 entstand und parallel mit der pH-Verschiebung zur sauren Seite eine Konzentrationsvermehrung der Gallensäuren zustande kam. Eine Verminderung der Gallensäuren und eine pH-Verschiebung nach der alkalischen Seite trat bei längerer Stauung durch Unterbindung des Ductus cysticus ein. WESTPHAL führte als Grund für diese Verminderung der Gallensäuren ihre Resorption durch die Gallenblasenwand an und hielt die Konzentrationsänderungen der Gallensäuren für besonders wichtig bei der Steingenese.

SCHÄFER nahm auf Grund dieser Ergebnisse an, daß die Konzentration der Gallensäuren sich nicht wesentlich während der Schwangerschaft ändere, das Cholesterin aber oft stark erhöht sei, daß also eine Cholesterinerhöhung in der Gallenblase unabhängig von der Gallensäurenkonzentration stattfindet. Infolge eines Mißverhältnisses zwischen Cholesterin und Gallensäuren kann es dann leicht zu einem Ausfallen des Cholesterins kommen. Als weiteres Argument für die Gallensteinbildung in der Schwangerschaft führte SCHÄFER eine besondere Häufung von protoplasmatischen Substanzen, von Epithelien und Cholesterinsedimenten in der Galle der Schwangeren an. Er stützte sich auf Versuche BACMEISTERS, der Epithelien der Gallenblasenschleimhaut in sterile Galle brachte und eine beschleunigte Ausfällung des Cholesterins beobachtete. Daraus schloß er, daß die Epithelien durch Beeinflussung der

cholesterinlösenden Bestandteile der Galle auch zur Cholesterinbildung führen könnten.

Die Stauung wurde schon seit Beginn der zahlreichen Diskussionen als einer der Hauptfaktoren für die Entstehung von Gallensteinen angesehen. Während älteren Autoren aber noch der Druck des graviden Uterus auf die Gallenblase und die Gallenwege entscheidend erschien, glaubt man in neuerer Zeit weniger an eine Stauung auf dieser Grundlage. Man begründet dies damit, daß es auch bei vorzeitig beendeten Schwangerschaften zur Steinbildung kommen kann, wo der Uterus infolge seiner noch geringen Größe unmöglich den Gallenabfluß behindert (ALEX). Nach ZUCKSCHWERDT zeigt das Gallensteinleiden eine Häufung im mittleren Schwangerschaftsdrittel und nicht am Ende, wo mechanische Raumansprüche die größte Rolle spielen müßten (Abb. 2).



Ferner weist er auf Röntgenuntersuchungen hin, die eine Gallenstauung schon zu einer Zeit nachwiesen, in der mechanische Ursachen unmöglich ausschlaggebend sein können.

Auch WESTPHAL konnte zeigen, daß allein durch den Krampf des Sphincter ODDI eine Gallenblasenabflußstauung und ein Ikterus entsteht. Während der Schwangerschaft und auch während der Menstruation stellte er bei seinen Untersuchungen eine erhöhte

Schlußneigung des Sphincter ODDI fest.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch der als STÖCKEL'sches Syndrom bezeichnete Symptomkomplex, der eine Atonie aller Organe mit glatter Muskulatur auf Grund neurohormonaler Tonusänderungen während der Schwangerschaft beinhaltet (MUNTAU). Auch die Gallenblase ist betroffen, wodurch eine verlangsamte Gallenentleerung zustande kommt. CAROLI konnte dies durch seine röntgenmanometrischen Messungen an den Gallenwegen bestätigen.

Bei cholecystographischen Untersuchungen an Schwangeren fand SCHÖNDUBE meist eine lange Verweildauer des Kontrastmittels in der Gallenblase.

WESTPHAL beobachtete bei der Eigelbprobe ebenfalls eine verzögerte Entleerung in der Schwangerschaft.

Die Ursache dieser Entleerungsschwäche ist nach KEHRER in der schwangerschaftsphysiologischen Hypotonie der Gallenblase und nicht in einer rein mechanischen Behinderung durch den schwangeren Uterus zu suchen.

Aus WESTPHALs Experimenten an Hunden über die nervale Beeinflussung der Gallenblase geht hervor, daß ein schwacher Vagusreiz zu einer Kontraktion der Blase und zu einer fördernden Tätigkeit der Sphinctergruppe am distalen Choledochusende führt, während ein starker Vagusreiz eine Dauerkontraktion am distalen Sphincter und einen Druckanstieg in der Gallenblase bewirkt. Ausserdem erhielt er eine durch Vagusreize hervorgerufene erhöhte Gallenfarbstoffkonzentration, also eine erhöhte resorptive Kraft der Gallenblase und neben der schon erwähnten Ansäuerung der Blasengalle auch eine vermehrte Schleimproduktion. Die Folge waren tropfige

Entmischungen der Galle, die nach seiner Ansicht außer den mechanisch erklärbaren Stauungsursachen eine entscheidende Rolle bei der Steinbildung spielen.

Ähnlich argumentiert CASCAO de ANCIAES, der feststellte, daß die Lähmung des Sympathicus zu einer Steigerung der Konzentrationsfähigkeit der Gallenblase führt und daß durch Histamin eine Hypersekretion der Wanddrüsen mit Absonderung eines leicht gerinnbaren Eiweißkörpers entsteht. SCHÖNDUBE vertritt neuerdings die Ansicht, daß zwar eine nervöse Beeinflussung des Gallenwegssystems durch Sympathicus und Parasympathicus außer Frage steht, daß aber dadurch nur der Tonus der Gallenwege eingestellt wird, während die Motorik ein hormonelles Geschehen ist. Die Erkennung und Messung dieser Tonusveränderungen an den Gallenwegen ermöglichte die Radiometrie.

Hier sei aber nochmals auf die histologischen Untersuchungen von STÖHR und HARTING hingewiesen, nach denen eine getrennte Reizung von Vagus oder Sympathicus ziemlich unwahrscheinlich ist.

ALEX nimmt an, daß es in der Schwangerschaft zu einem circulus vitiosus kommt: Die erhöhte vagotonische Erregbarkeit in der Gravidität führt leicht zu einem Schluß des Sphincter ODDI, was eine Stauung der Galle zur Folge hat. Dadurch wird das Aufsteigen von Darmkeimen und die Infektion begünstigt. Die Bakterien bewirken eine Ausfällung von Eiweißkolloiden und Bilirubinkalk. Entstehen auf diese Art Steine, so können sie die Entzündung aufrecht erhalten oder durch Verschuß der abführenden Gallenwege erneut zur Stauung und zum Ikterus führen. ALEX weist auf Vermutungen hin, wonach es durch die Hypercholesterinämie in der Schwanger-

schaft zu einer Sensibilisierung des Vagus und einer dadurch bedingten gesteigerten Schlußneigung des Sphincter ODDI kommen soll.

Nach dem heutigen Stand der Erkenntnisse kommen für die Gallensteinbildung in der Schwangerschaft folgende Ursachen in Frage (nach ÜBERMUTH): mechanische Gründe wie Raumbeanspruchung durch den schwangeren Uterus mit Lageveränderungen der Leber und Gallenblase, hormonale und stoffwechselmäßige Dysregulationen, Veränderungen des Blutes durch die Hypercholesterinämie, die gesteigerte vagotonische Erregbarkeit der Gallenwege und die Atonie der Gallenblase (STÖCKEL'sches Syndrom).

Obwohl man also heute mehrere Faktoren aufzählen kann, die für die Entstehung von Gallensteinen in der Gravidität möglicherweise verantwortlich sind, ist es doch noch nicht endgültig geklärt, weshalb es in der Schwangerschaft so leicht zur Steinbildung kommen kann und welcher der Faktoren der ausschlaggebende ist.

III. Statistisches Material

Parallel zu den Bemühungen um eine experimentelle Klärung gingen Versuche, auf Grund von Statistiken einen Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und Gallensteinbildung zu beweisen.

Daß Frauen häufiger von Gallensteinen befallen sind als Männer, ist aus allen Sektionsstatistiken ersichtlich, wenn auch die Ergebnisse variieren. Die erste größere Sektionsstatistik dieser Art stammt von HEIN aus dem Jahre 1846 (620 Gallensteinfälle).

Die Resultate einiger Autoren sollen hier angegeben werden:

SCHRÖDER	4,4 % Männer	20,6 % Frauen	
COURVOISIER	5,9 % "	15,25 % "	
ROTH	5,8 % "	14,16 % "	(nach SCHÄFER)
PETERS	4 % "	15 % "	
VOGELSANG	3,89 % "	9,8 % "	

Das in der Literatur beschriebene Verhältnis des Gallensteinbefalls bei Frauen und Männern schwankt also etwa zwischen 1:2,5 und 1:5.

In anderen Ländern ist das Vorkommen von Gallensteinen wie auch der Unterschied im Befall zwischen weiblichem und männlichem Geschlecht zum Teil wesentlich geringer. Während nach KEHR in Deutschland 10 % aller Menschen Gallensteinträger sind, werden für Rußland 2,2 % (HESSE), für Japan 4 % angegeben (MIYAKE). Nach HESS, der auf ein Ansteigen der Gallensteinhäufigkeit seit Beginn des Jahrhunderts hinweist, haben in Mitteleuropa 15-18 % der Bevölkerung Gallensteine. In Amerika stellte man bei Negern eine geringere Häufigkeit als bei Weißen fest (JAFFE, LUDLOW). LICHTMAN führte diese Unterschiede zwischen Negern und Weißen auf die Gegensätze im Verhalten des vegetativen Nervensystems und der endokrinen Drüsen zurück. Besonders Ernährung und Lebensgewohnheiten in den verschiedenen geographischen Gebieten sollen entscheidend sein. Auffallend ist das seltene Vorkommen in den Tropen, während in Ländern mit gemäßigttem Klima und vor allem den kulturell hochstehenden der nördlichen Hemisphäre (in Schweden nach MARTENSSON 10,5 %) Gallensteine am häufigsten vorkommen sollen (BECKMANN).

MIYAKE fand bei der vornehmen Bevölkerung Japans, die sich nach

seiner Meinung eine eiweiß- und fettreiche Nahrung leistet und eine mehr sitzende Lebensweise inne hat, in der Hauptsache Cholesterinsteine und folgerte daraus, daß der Cholesterinstein besonders bei vorwiegender Eiweißernährung entstünde. Er fand in Japan auch kaum einen Unterschied in der Häufigkeit der Gallensteine bei Frau und Mann und erklärte das mit dem geringen Vorkommen der Schnürleber in Japan. Allerdings führte er doch den geringen Überschuß von gallensteinkranken Frauen (das Verhältnis ist nur 2:3) auf die Gravidität zurück.

Die Schnürleber wurde übrigens oft als Ursache für die Gallensteinbildung angenommen, SCHÄFER lehnte aber schon 1932 diese Theorie mit dem Hinweis ab, daß "die Schnürleber bei der heutigen Mode der Frau kaum noch in Betracht kommen kann".

Wie die Sektionsstatistiken zeigen auch die Statistiken an Gallensteinkranken einen deutlichen Unterschied des Gallensteinbefalls zwischen Mann und Frau. In der folgenden Tabelle sind einige Autoren und deren Ergebnisse aufgeführt:

Frau	Mann	Autor
2,1	1	KEHR
2,3	1	MOLNAR
4,0	1	JACOBSON
3,5	1	MAYO
5,0	1	LANGENBUCH
2,5	1	ROHDE
5,7	1	BLÜMEL
9,0	1	ROVSING

Tab.1

Die Häufigkeit der Cholelithiasis soll mit dem Alter zunehmen, der Unterschied beider Geschlechter im Befallensein abnehmen. Frauen erkranken schon in früherem Alter als Männer. ROHDE fand bei Frauen zwischen dem 31. und 50. Lebensjahr, KEHR zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr am häufigsten Gallensteine, was auf die Beeinflussung der Gallenwege durch Gestationsvorgänge, besonders aber durch die Geburten hinweist. Die folgende Abbildung zeigt die Altersverteilung von gallensteinkranken Männern und Frauen. (nach HORN)

% der Allgemeinbevölkerung

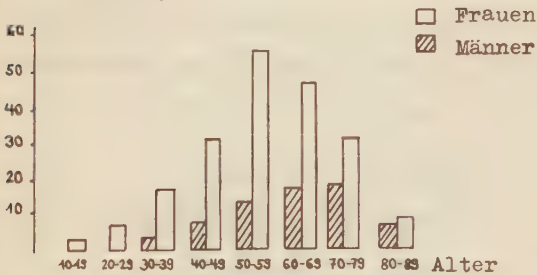


Abb.3

Altersverteilung von gallensteinkranken Männern und Frauen.

Danach ist der Befall bei der Frau am höchsten zwischen 50 und 59, beim Mann zwischen 70 und 79 Jahren, wobei allerdings betont werden muß, daß diese Abbildung nicht den Zeitpunkt des ersten Auftretens von Beschwerden, sondern den Zeitpunkt, als ärztliche Hilfe benötigt wurde, beschreibt, daß also durchaus eine gewisse Verschiebung nach oben, d.h. in höhere Altersgruppen stattgefunden haben kann.

LÜTKENS fand im Alter bis zu 35 Jahren ein Geschlechtsverhältnis von 77,39 % Frauen zu 22,61 % Männern (178:52), ab 46 Jahren 68,67 % Frauen zu 31,33 % Männern (274:125), über 60 Jahren

67,14 % Frauen zu 32,86 % Männern, und betonte, daß gerade in der Zeit der weiblichen Geschlechtsreife das Überwiegen der Frau seinen Höhepunkt erreiche.

Was experimentell bis heute noch nicht völlig erwiesen ist, schien nach der Statistik SCHRÖDERs aus dem Jahre 1892 schon keine Frage mehr zu sein. Er veröffentlichte damals in seinem "Beitrag zur Ätiologie und Statistik der Cholelithiasis" eine Sektionsstatistik und stellte fest, daß von 110 Frauen 90 % geboren und nur 10 % keine Kinder hatten. NAUNYN übernahm diese Zahlen und es gibt eine Reihe weiterer Statistiken, die auf diese Art zeigen wollten, daß zwischen Gravidität und Gallensteinbildung ein Zusammenhang bestünde. Einige seien hier in Anlehnung an eine Zusammenstellung von ROBERTSON aufgeführt:

Autor	Jahr	Frauen mit Callensteinen	davon schwanger
SCHRÖDER	1892	110	90 %
RIMANN	1908	60	70 %
KEHR	1913	196	86,7 %
ROHDE	1919	143	78,3 %
MOLNAR	1926	253	77,1 %
BLÜMEL	1931	563	81,9 %
ROBERTSON + DOCHAT	1943	1413	83,9 %

Tab.2

ROHDE fand, daß von seinen 112 Frauen fast 75 % mehrmals schwanger waren, 25 % hatten über 8 Geburten. Daraus schloß er, daß die Anzahl der durchgemachten Geburten ebenfalls ein wichtiger ätiologischer Faktor für den Gallensteinbefall in der Gravidität sei. Nach KEHR gaben 30 % der 170 Frauen einen Zusammenhang zwischen der Schwangerschaft und dem Auftreten der ersten Beschwerden an,

7,6 % bekamen im Wochenbett die ersten Koliken.

Aus der Mehrzahl dieser statistischen Arbeiten wurde auf einen Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und Gallensteinbildung geschlossen. Bald wurden aber auch Stimmen laut, die diese von so vielen geforderten Beziehungen ablehnten oder zumindest in Frage stellten.

So behauptete HURST 1927 zwar, daß unter gallensteinkranken Frauen auf jede Kinderlose 4 Frauen mit einer oder mehreren Schwangerschaften kämen, und daß Gallensteine bei Männern genau so häufig seien wie bei kinderlosen Frauen. Er betonte aber, daß dabei zu berücksichtigen sei, daß 4 von 5 Frauen auch Kinder hätten und deshalb das Verhältnis von gallensteinkranken Frauen mit Kindern verglichen mit gallensteinkranken Frauen ohne Kinder dasselbe sei. Daher war er der Ansicht, man könne die Gravidität nicht für den größeren Gallensteinbefall der Frauen verantwortlich machen.

Ähnlich argumentierte LICHTWITZ, als er behauptete, aus den Statistiken SCHRÖDERS und seiner Nachfolger dürfe nicht auf eine Beeinflussung der Steinbildung durch die Schwangerschaft geschlossen werden, bevor nicht überhaupt das Verhältnis zwischen Frauen mit Kindern und Frauen ohne Kinder bekannt sei. Er forderte einen Vergleich der Anzahl der Patientinnen mit Kindern zu allen Patienten, die keine Kinder haben, also Männern genauso wie kinderlosen Frauen. Um den Einfluß der Schwangerschaft zu beweisen, ist zu den 10 % der gallensteinkranken Frauen, die keine Kinder hatten, die Prozentzahl der gallensteinkranken Männer hinzuzuzählen. Er fand bei Anwendung dieser Methode an den Kopenhagener Statistiken einen sehr geringen Unterschied und schloß daher auf einen äußerst

geringen Einfluß der Gravidität auf die Gallensteinbildung. Er behauptete sogar, nach sorgfältigem Studium der bis dahin bekannten Literatur könnten keine Angaben gefunden werden, die einen sicheren Beweis dafür lieferten.

Eine interessante Arbeit, die auch die früher aufgestellten Statistiken untersucht, stammt von BLÜMEL und SCHÄFER. Es wird darin die Ansicht vertreten, daß bisher völlig unberücksichtigt blieb, wie groß überhaupt der Prozentsatz der Frauen mit und ohne Kinder sei. Die Verfasser weisen auf die Möglichkeit hin, daß von einem bestimmten Alter an die Zahl der Frauen mit Kindern bedeutend größer sein könne als die Zahl der Frauen ohne Kinder, daß also der große aus früheren Statistiken resultierende Unterschied zwischen gallensteinkranken Frauen mit und ohne Kinder (nach SCHRÖDER z.B. 9:1) bei weitem überschätzt wurde. Ein Zusammenhang zwischen Gravidität und Steinbildung ist nach ihrer Ansicht erst dann wahrscheinlich, wenn sich bei Frauen mit Kindern ein höherer Prozentsatz an Gallenleiden ergibt als bei Frauen ohne Kinder. Zur Statistik wurden 650 wegen Gallensteinen operierte Frauen (14,5 % ohne, 85,5 % mit Kindern) und 460 Nichtgallensteinkranke (32,6 % ohne, 67,4 % mit Kindern) verwandt. Aus einer mit diesen Zahlen durchgeführten Berechnung geht hervor, daß der Prozentsatz unter Frauen mit Kindern immer den bei Frauen ohne Kinder übertrifft, aber höchstens das 2,18-fache beträgt. SCHÄFER betonte, daß daraus zwar auf die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs zwischen Schwangerschaft und Steinbildung geschlossen werden könne, daß aber die Art des Zusammenhangs damit noch nicht geklärt sei. Er wies darauf hin, daß das Ergebnis seiner Statistik keineswegs die Möglichkeit ausschließe, daß

"das Gallenleiden in der Schwangerschaft und das Gallenleiden an und für sich parallele Folgen einer gemeinsamen Ursache, z.B. der Konstitution sein könne".

Nach BLÜMELs Ansicht ist das häufig beobachtete Auftreten der Beschwerden während oder unmittelbar im Anschluß an die Gravidität - in seiner Statistik von 576 Frauen bei 34,9 % - nicht unbedingt ein Beweis für die Gallensteinbildung in der Schwangerschaft, da es ja durchaus auch bei vorher beschwerdefreien Gallensteinträgerinnen durch die veränderten intraabdominellen Druckverhältnisse zu Beschwerden kommen könne. Für besonders beweisend hielt er den Einfluß mehrerer Schwangerschaften, wobei er mit nichtgallensteinkranken Frauen als Standardbevölkerung verglich. An Hand zweier statistischer Berechnungen, der Methode der Standardziffern und der Methode der erwartungsgemäßen Ereignisse kam er zu dem Ergebnis, daß die Zahl der Gallensteinpatientinnen ohne Kinder nur halb so groß, die Zahl der Frauen mit 5 und mehr Kindern etwa 2 - 2½ bzw. 2½ - 3 mal so groß ist wie in der Vergleichsbevölkerung. Durch Korrelationsrechnung, womit der Grad der Abhängigkeit ausgedrückt werden kann, errechnete er einen Korrelationskoeffizienten von 0,17 - 0,19. Er wies darauf hin, daß diese positive Korrelation nicht sehr groß sei (wenn 1 der größte Wert und 0 völlige Unabhängigkeit bedeutet), daß sich aber doch auch hieraus ein deutlicher Zusammenhang zwischen Gravidität und Gallensteinleiden ergebe. Auf Grund seiner Ergebnisse kam er zu dem Schluß, "daß der Zustand der Schwangerschaft auf die Steinbildung von Einfluß ist, was erst nach mehreren Schwangerschaften deutlich zum Ausdruck kommt".

Nach WOLLESEN ist es nicht berechtigt, daß BLÜMEL die poliklinischen Kranken als Ausgangspunkt gegenüber klinischen und operierten Kranken benutzte. Eine nähere Erklärung wird allerdings nicht gegeben. An seinem Krankenmaterial, das 2464 Fälle umfaßte, fand WOLLESEN bei kinderlosen Frauen (506) mehr Gallensteine (33,2 %) als bei Frauen mit Kindern (von 1958 nur 25,2 %). Daraus schloß er, daß die Behauptung, Schwangerschaft und Geburt hätten einen Einfluß auf die Gallensteinbildung nicht länger aufrecht erhalten werden könne. Auf diese Arbeit soll in der Diskussion noch etwas näher eingegangen werden.

Von ROBERTSON und DOCHAT stammt eine ausführliche Arbeit über die bis 1944 aufgestellten Statistiken, in der die Untersuchungen früherer Autoren aus sehr kritischer Sicht beschrieben werden und die Ansicht vertreten wird, daß die Wirkung der Schwangerschaft auf die Steinbildung erst dann auf statistischer Basis zu belegen sei, wenn der Prozentsatz an Gallensteinen bei Frauen mit Kindern größer sei als der Prozentsatz bei Frauen, die überhaupt geboren haben (gegenüber kinderlosen Frauen). Eine Untersuchung ergab nun als relative Zahl der verheirateten kinderlosen Frauen 13 %, der ledigen Frauen 7,75 %, sodaß die Zahl aller Frauen, die "nie" geboren hatten, 20,75 % betrug. Also hatten nach ihrer Berechnung 79,25 % aller Frauen Kinder. Diese Zahl stimmte nun ziemlich überein mit der von Frauen mit Gallensteinen, die Kinder hatten. Aus der eigenen Sektionsstatistik (1413 Sektionsfälle) betrug sie 83,9 %. Für das spätere Ergebnis wurde aber nicht sie, sondern der aus den Arbeiten von 34 früheren Autoren errechnete Mittelwert, nämlich 79,6 % verwandt. Aus dem geringen Überwiegen des Prozentsatzes von gallensteinkranken Frauen mit Kindern (79,6 %) über die 79,25 %

der Frauen mit Kindern überhaupt schlossen ROBERTSON und DOCHAT, daß die Schwangerschaft kaum einen Einfluß auf das häufige Vorkommen von Gallensteinen bei der Frau haben könne.

Wie HORN so stellten auch sie auf Grund ihres Sektionsmaterials (s. Tab.3) ein Ansteigen der Gallensteinhäufigkeit bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter fest, was sie als ein weiteres Argument gegen die Bedeutung der Schwangerschaft bei der Steinbildung anführten.

Alter	Männer		Frauen	
	Zahl d.Fälle	Fälle mit Gallensteinen	Zahl d.Fälle	Fälle mit Gallensteinen
0-9	810	0,1 %	622	0,2 %
10-19	378	0,3 %	284	0,7 %
20-29	628	2,4 %	562	6 %
30-39	1092	6,3 %	865	12,4 %
40-49	1735	9,7 %	1186	22,3 %
50-59	2410	15,4 %	1355	30,7 %
60-69	2291	17,9 %	994	38,7 %
70-79	1016	23,3 %	379	46,7 %

Tab.3

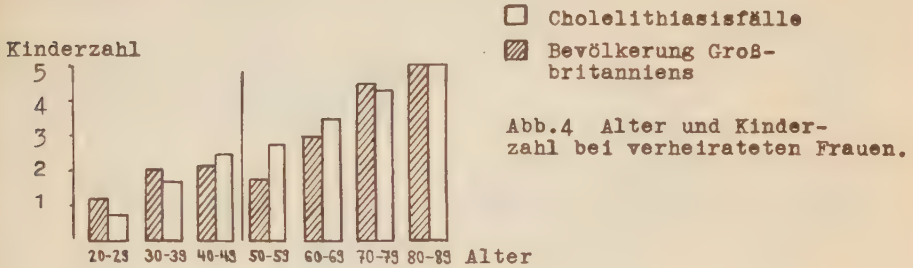
In einer späteren Arbeit vertrat ROBERTSON die Ansicht, daß besonders neurogen-hormonale Veränderungen im zentralen und vegetativen Nervensystem während des "aktiven sexuellen Lebens" sowohl beim Mann wie auch bei der Frau recht häufig seien und zu funktionellen Störungen im Gefäßsystem der glatten Muskulatur und der Sekretion führten. Die Ursachen der Steinbildung sind bei Mann und Frau gleich, nur spielen sie bei der Frau eine ausgeprägtere Rolle.

Auf die Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern im Gallensteinbefall und der Arteriosklerose wiesen van der LINDEN und HORN hin. In den Jahren nach der Menopause steigt die Häufigkeit der Coronarerkrankungen bei der Frau und konvergiert mit der des Mannes (OLIVER und BOYD). In jüngeren Jahren erscheint die Cholelithiasis im Gegensatz zur Coronarsklerose häufiger bei der Frau als beim Mann. Der vor der Menopause bestehende Unterschied im Cholesterinspiegel bei beiden Geschlechtern drückt sich bei der Frau in einer größeren Häufigkeit der Cholelithiasis und einer geringeren Häufigkeit der Arteriosklerose aus. Nach ADLERSBERG beginnt der Unterschied im Serumcholesterinspiegel etwa um das 25. Lebensjahr. Männer zeigen einen schnelleren Anstieg als Frauen. Dieser Anstieg geht in den 40er Jahren zurück und die beiden Kurven nähern sich in den 50er Jahren.

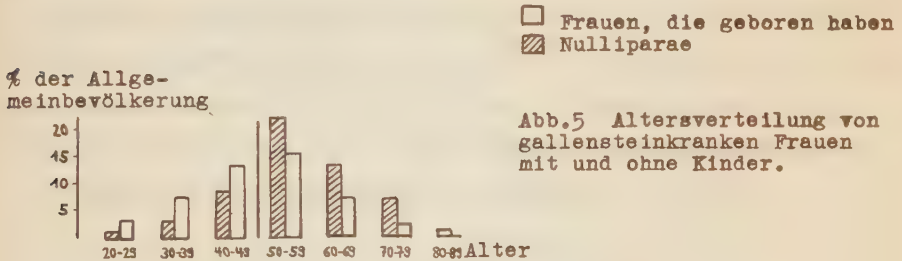
Nach der Menopause werden die hormonellen Unterschiede zwischen beiden Geschlechtern weniger deutlich und die Cholesterinwerte treffen sich, sodaß auf diese Weise der verminderte beiderseitige Geschlechtsunterschied in dem Befall von Gallensteinen und Arteriosklerose im höheren Alter nach HORN zu erklären ist. Wenn nun, so folgerte van der LINDEN, die höheren Cholesterinwerte bei Männern mittleren Alters mit ihrem größeren Befall an Coronarsklerose in Zusammenhang gebracht werden dürfen, ist es auch berechtigt, die niedrigen Cholesterinwerte bei Frauen mittleren Alters mit ihrem größeren Gallensteinbefall in Verbindung zu bringen.

Einige interessante Untersuchungen über Alter und Zahl der Kinder von gallensteinkranken Patientinnen führte HORN durch. Er fand bei seinem 633 Fälle umfassenden Krankenmaterial, das bis zu einem Alter von 40 Jahren Frauen mit Gallensteinen mehr Kinder und über

diesem Alter weniger Kinder haben als Frauen des Vergleichsmaterials (entsprechend eines Zensus von Großbritannien aus dem Jahre 1946). Die folgende Abbildung soll dies deutlich machen.



Cholelithiasis trat bis zu einem Alter von 50 Jahren öfters bei Frauen mit Kindern als bei Nulliparae auf. Über 50 zeigten sich Gallensteine mit größerer Häufigkeit unter Kinderlosen. (Abb.5)



Ein bemerkenswerter Unterschied in der Verteilung des Gallensteinbefalles besteht auch zwischen verheirateten Frauen der "Postmenopausenjahre" verglichen mit Frauen der "Praemenopausenjahre" hinsichtlich des Alters und der Zahl der lebendgeborenen Kinder. Die Häufigkeit des Gallensteinbefalles steigt bis zum 50. Lebensjahr

mit der Anzahl der Kinder. Im höheren Alter findet eine Umkehr statt, die Häufigkeit der Cholelithiasis nimmt mit der Zahl der Kinder ab (Abb.6).

% der Allgemeinbevölkerung

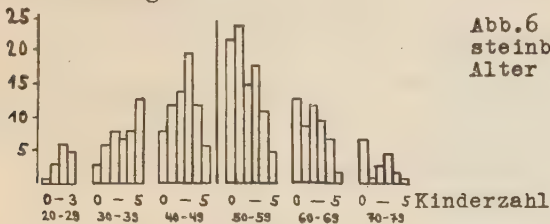


Abb.6 Häufigkeit des Gallensteinbefalls hinsichtlich Alter und Zahl der Kinder.

HORN erscheint es nun durchaus möglich, daß das sich ändernde endokrine Gleichgewicht eine Wirkung auf den Cholesterinstoffwechsel habe, wodurch irgendwie der hohe Befall von Gallensteinen bei Frauen nach der Menopause bedingt sein könne. Er verwies auf PINCUS, der zeigte, daß die durchschnittliche Androgenproduktion von Mann und Frau im höheren Alter, wenn die Produktion von Östrogenen bei der Frau tatsächlich niedriger ist als beim Mann, konvergiert. Diese Veränderungen können seiner Meinung nach mit verantwortlich sein für den geringen Unterschied des Gallensteinbefalls beider Geschlechter im höheren Alter.

Auf eine Studie von LÜTKENS soll hier etwas näher eingegangen werden, in der er auf die Zusammenhänge von weiblichem Genitale und Lebergallenwegssystem hinweist. Er vertritt die Ansicht, daß sich die besonderen Funktionsvorgänge im weiblichen Genitalbereich auf den gesamten Organismus erstrecken. Durch die fortwährenden Veränderungen im vegetativen Nervensystem kommt es infolge der dauernd wechselnden Belieferung mit Follikel- und Corpus luteum Hor-

mon sowie in der Schwangerschaft auch durch Foet und Placenta zu einer Rückwirkung auf die endokrinen Drüsen, den Stoffwechsel und die Blutzusammensetzung. Von seinem Krankengut, das 622 Fälle lebergallenwegskrankter Frauen umfaßt, stellt er bei 60 % gleichzeitig Störungen des Genitalsystems fest. Er teilt in 5 Gruppen dieser Organkorrelationen ein. In der ersten Gruppe werden lebergallenwegskranke Frauen beschrieben, die bei normalem Cyclusablauf immer zur Zeit der Menstruation über eine Verstärkung der Beschwerden klagen. Das sind 3,5 % des Gesamtmaterials. Die zweite Gruppe umfaßt Fälle, wo es bei bestehender Menstruationsdysfunktion kurz vor und während der Menses zu einer Verschlimmerung der Lebergallenwegserkrankung kommt (11,9 %). Insbesondere kann auch die Schwangerschaft zu einer erheblichen Zunahme der Beschwerden führen. Es werden ein hepatogen-sexotroper und ein sexogen-hepatotroper Mechanismus unterschieden, je nachdem, wo die Krankheitssymptome zuerst auftreten. Dabei liegt nach LÜTKENS in der Mehrzahl der Fälle (70 %) mit primär genitaler Störung (sexogen-hepatotroper Mechanismus) ein Follikelhormonmangel zu Grunde, während bei dem hepatotrop-sexogenen Mechanismus vorwiegend ein Mangel an Corpus luteum Hormon vorkommt. Die dritte Gruppe enthält Frauen mit auffallenden Wechselbeziehungen zwischen Erkrankungen des Lebergallenwegssystems und krankhaften klimakterischen Erscheinungen (13,3 %). Hierzu gehören Frauen, bei denen es zu einer Verschlimmerung der Beschwerden im Klimakterium kommt, oder Frauen, bei denen nach einer Gallenwegsoperation zum erstenmal klimakterische Beschwerden auftraten. Die vierte Gruppe wird von Frauen gebildet, bei denen nach erfolgreicher Behandlung ihrer Gallenwegserkrankung unerwar-

tet auch bestehende Störungen der Genitalsphäre zurückgingen (5,9 %). In der fünften Gruppe wird gezeigt, daß von den 622 lebergallenwegskranken Frauen bei 89 = 14,31 % funktionsaus-schaltende Eingriffe an den Ovarien ausgeführt wurden.

Über ähnliche Erfahrungen berichtete auch schon MOLNAR, der von 58 verheirateten sterilen Frauen, die Gallensteine hatten, bei 85 % eine vorübergehende oder ständig verminderte Ovarientätig-keit fand. Daraus schloß er, daß die Oligo- bzw. Amenorrhoe ebenso zur Gallensteinbildung prädisponiere, wie die Gravidität, die Me-nopause oder die Kastration.

LÜTKENS weist ferner auf eine besonders häufige Gruppe von Schwan-gerschafts- und Geburtskomplikationen bei Lebergallenwegserkrank-ten hin. So fanden von 318 Frauen, die geboren hatten bei 35 = 11,01 % schwere pathologische Geburtskomplikationen statt. (Extra-uterin gravidität, Atonien, Placenta praevia).

Er kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß eine besonders enge funktional-pathologische Organbeziehung zwischen beiden Systemen besteht. Die Belastungen des Lebergallenwegssystems von Seiten des Genitalsystems hält er für physiologische Vorgänge, die normalerweise von der gesunden Frau ausgeglichen werden. Un-ter besonderen konstitutionell- oder umweltbedingten Umständen ist es aber möglich, daß diese Belastungen nicht mehr ausgeglichen werden können und dann das Lebergallenwegssystem der Frau beson-ders betroffen ist, da es durch die für die Generationsvorgänge nötigen Stoffwechselumstellungen am meisten belastet wird. Die Umstellungen während Menstruation und Schwangerschaft sowie die Änderungen im Stoffwechsel und vegetativen System, diese sich über drei bis vier Jahrzehnte immer wiederholenden Belastungen

können zu Schädigungen des Lebergallenwegssystems führen und die so oft beobachtete Häufigkeit der Erkrankungen dieses Organsystems bei der Frau erklären.

IV. Eigenes statistisches Material

Aus den bisherigen Ausführungen geht hervor, daß es zwar viele Statistiken gibt, nach denen ein Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und der Entstehung von Gallensteinen als bewiesen erschien, daß aber auch mitunter recht massive Gegenargumente angeführt wurden (s. WOLLESEN).

Wir hielten es daher für durchaus angebracht, dieses Problem mit einer unseres Wissens noch nicht in der Literatur beschriebenen Methode zu bearbeiten. Wir verglichen die Anzahl von Frauen, die geboren hatten, mit einer gleich großen Zahl von kinderlosen Frauen und bestimmten bei beiden Gruppen den Prozentsatz an Gallenstein-kranken.

Da uns eine Befragung von ledigen Frauen infolge der nicht immer zuverlässigen Angaben über eine eventuelle Schwangerschaft zu ungenau erschien, verwendeten wir für unsere Statistik Nonnen, bei denen eine Schwangerschaft praktisch auszuschließen ist. Wir wandten uns an 450 Ordensschwestern (Alter zwischen 20 und 70 Jahren) und erkundigten uns nach Gallensteinen. Als "Steinfälle" wurden nur solche registriert, bei denen durch Röntgenaufnahme oder Operation eindeutig Gallensteine nachgewiesen waren. Von diesen 450 Ordensschwestern hatten 9, das sind 2 % Gallensteine.

Anschließend wurden 450 Frauen mit Kindern, die in den einzelnen Kliniken wegen der verschiedensten Krankheiten stationär lagen oder in die chirurgische Poliklinik kamen, nach Gallensteinen befragt.

Vorrauszuschicken ist, daß die Frauen, die wegen Gallenbeschwerden oder Steingallenblase zur Operation in die Klinik kamen, nicht erfaßt wurden, da hierdurch eine gewisse Auslese getroffen worden wäre, indem sich nämlich das Ergebnis zu Gunsten der Frauen mit Kindern verschoben hätte. Das Alter dieser Patientinnen schwankte wie bei den Nonnen zwischen 20 und 70 Jahren, ebenso wurden auch hier nur in obigem Sinne eindeutige Fälle verwandt.

Aus dieser Befragung ergab sich, daß 54, d.h. 12 % von 450 Frauen mit Kindern Gallensteine hatten. (Abb.7)

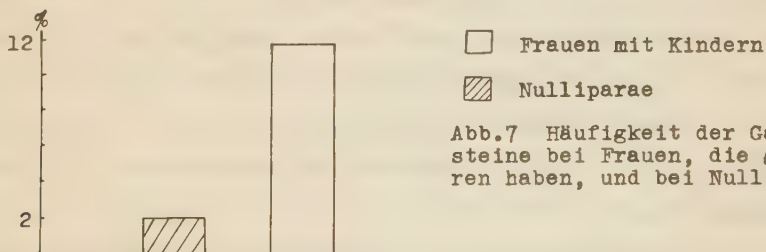


Abb.7 Häufigkeit der Gallensteine bei Frauen, die geboren haben, und bei Nulliparae.

Ferner untersuchten wir die Krankengeschichten von 575 gallensteinkranken Frauen, die in den letzten 15 Jahren an der chirurgischen Universitätsklinik Würzburg wegen Gallensteinen operiert wurden.

Von diesen 575 Frauen mit Kindern hatten 475, das sind 82,6 % Kinder, 100 = 17,4 % besaßen keine Kinder.

22,5 % der 475 Frauen mit Kindern brachten den Beginn ihrer Beschwerden mit der Gravidität oder dem Wochenbett in Zusammenhang.

54 % der Patientinnen hatten drei und mehr Kinder.

Aus 510 Krankengeschichten konnte das Alter der Frauen festgestellt werden, in dem die Beschwerden zum erstenmal auftraten.

Wir teilten die Frauen mit Kindern und die kinderlosen Frauen in verschiedene Altersgruppen ein (s.Tab.4) und bestimmten die Altersgruppe, in der die Häufigkeit der Beschwerden am größten war.

Für die Frauen mit Kindern (413) ergab sich, daß die Mehrzahl im Alter zwischen 20 und 39 ihre ersten Koliken bekam. Mit zunehmendem Alter nahm die Zahl der gallensteinkranken Patientinnen wieder ab.

Um dies noch etwas deutlicher zu machen, wurde bestimmt, wieviele von jeweils 200 gallensteinkranken Frauen mit Kindern ihre ersten Beschwerden in einem Alter zwischen 20 und 39 bekamen und wieviele zwischen 50 und 69 Jahren.

Es ergab sich, daß bei 48,5 % die ersten Beschwerden zwischen dem 20. und 39. Lebensjahr auftraten, aber zum Vergleich traten nur bei 25,5 % die ersten Beschwerden in dem höheren Altersbereich zwischen 50 und 69 Jahren auf. (Abb.8)

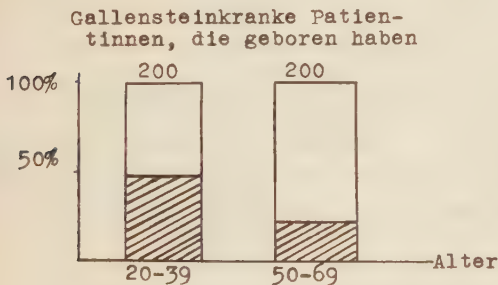


Abb.8 Gallensteinhäufigkeit bei Frauen mit Kindern im Alter von 20-39 und 50-69 Jahren.

Bei den Nulliparae (97) - bei drei ergaben die Krankenblätter keine Auskunft über das Auftreten der ersten Beschwerden - zeigte sich ein Ansteigen der Häufigkeit bis zu einem Alter von 59 Jahren, danach sanken die Werte ab.

Alter	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Zahl der Gallenst.-kranken	6	116	110	77	66	31	6

Tab.4

Zahl und Alter von 413 gallensteinkranken Frauen mit Kindern beim ersten Auftreten ihrer Beschwerden

Alter	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79
Zahl der Gallenst.-kranken	11	13	20	21	28	3	1

Tab.5

Zahl und Alter von 97 gallensteinkranken kinderlosen Frauen beim ersten Auftreten ihrer Beschwerden

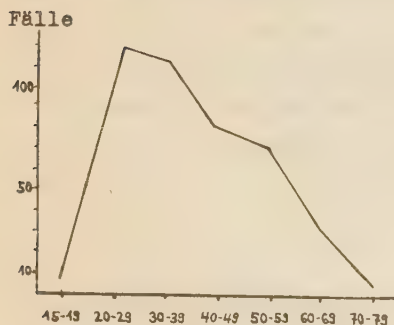


Abb.9 Altersverteilung von gallensteinkranken Frauen mit Kindern beim ersten Auftreten ihrer Beschwerden

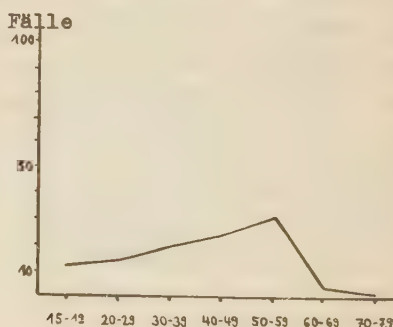


Abb.10 Altersverteilung von gallensteinkranken Nulliparae beim ersten Auftreten ihrer Beschwerden

Interessant war schließlich auch noch der Befund, daß auf 475 gallensteinkranke Frauen, die geboren hatten, 8 Zwillingsgeburten kamen, d.h. umgerechnet, daß 1 von rund 59 Frauen mit Gallensteinen Zwillinge hatte. Während normalerweise unter 80-90 Geburten

1 Zwillingsgeburt ist, würde nach unserem Ergebnis bei 80-90 gallensteinkranken Frauen die Zahl der Zwillingsgeburten von 1 auf $1 \frac{1}{3}$ bis $1 \frac{1}{2}$ steigen, d.h. umgekehrt Zwillingsschwangerschaften scheinen besonders zur Gallensteinbildung zu disponieren.

V. Diskussion

Die Pathogenese der Gallensteine ist, obwohl man sich seit etwa hundert Jahren eingehend mit ihr beschäftigt hat, auch heute noch ein nicht völlig gelöstes Problem, und die Diskussion darüber ist weder zur Ruhe gekommen, noch hat sie zu einer Klärung geführt.

Schon über den Ort der Bildung von Gallensteinen ist man unterschiedlicher Ansicht. Zwar hält die Mehrzahl der Autoren die Gallenblase für ihren Entstehungsort, es gibt aber auch Theorien, nach denen die erste Bildung einer Steinanlage in der Leber vor sich gehen soll (BOYSEN, LANGE, ROVSING). GALAMBOS beschreibt z.B. einen Fall von intrahepatischer Steinbildung, und SCHÖNDUBE weist darauf hin, daß es in der gestauten Leber durchaus zu Fibrinausgüssen oder zu Gallenthromben in kleinen Gallenkanälchen kommen kann oder bei Ikterischen im Sediment der Leber und Blasengalle Eiweiß und Schleimausgüsse der intrahepatischen Gallengänge gefunden werden. Er betont aber, daß das nicht die Regel sei und man heute im allgemeinen die Gallenblase als Geburtsort der Steine ansehen könne.

Für die Steinbildung werden in der Hauptsache drei Ursachen diskutiert: Stauung, Entzündung und Dyscholie.

Daß die Stauung ein äußerst wichtiger Faktor für das Zustandekommen von Gallensteinen ist, wird von keinem der Autoren bezweifelt. Wenn sie auch nicht immer eine primäre Rolle in den verschiedenen Theorien spielt, so wird sie doch als begünstigendes Moment betrachtet, das ein Wegspülen der noch kleinen Steinanlagen verhindert oder die Infektion, wie sie von NAUNYN als unbedingte Voraussetzung gefordert wird, unterhält. Allerdings gehen die Meinungen bei der Frage der Entzündung als Ursache für die Steinbildung auseinander. Während NAUNYN und LICHTWITZ die These vertreten, daß die Entzündung der Hauptfaktor bei der Entstehung aller Gallensteintypen sei, lehnen ASCHOFF und BACMEISTER diese Erklärung ab, indem sie hinsichtlich des Cholesterinsteines allein Stauung und Änderungen der Gallenzusammensetzung verantwortlich machen.

Nach der heutigen Anschauung tritt die Entzündung in ihrer Bedeutung etwas in den Hintergrund, obwohl die klinische Erfahrung oft für die Wichtigkeit entzündlicher Faktoren spricht. So berichtet z.B. BENDANI über 1000 Fälle von Cholecystitis, von denen 67,4 % Steinträger waren. Das kann aber noch kein Beweis für die Wichtigkeit der Entzündung bei der Steinentstehung sein, denn die Steine können ja durchaus schon vor der Entzündung in der Gallenblase gewesen sein und eventuell sogar die Entzündung hervorgeufen haben. An Hand von histologischen Untersuchungen fand LINZENMEIER nur bei $\frac{1}{3}$ von 259 Steinträgern entzündliche Veränderungen der Gallenblasenschleimhaut.

Wenn man nun bedenkt, daß $\frac{1}{3}$ bis die Hälfte aller Menschen über 40 Jahren Gallensteinträger sind (BERGMANN) und nur 5 (KEHR) bis 10 % (BARKER) Symptome haben, daß also eine große Zahl von Stein-

trägern ihr ganzes Leben lang keine Krankheitserscheinungen von seiten der Gallenblase bemerken, scheint die Bedeutung einer stärkeren Entzündung für die Gallensteinentstehung nicht sehr wahrscheinlich zu sein.

Wenigstens für die reinen Pigment- und Cholesterinsteine werden allein Stauung und Dyscholie ohne Entzündung verantwortlich gemacht.

Über die Entstehung der häufigen Cholesterinpigmentkalksteine besteht heute noch keine Einigung. Während NAUNYN, LICHTWITZ, BOYSEN und ROVSING im Pigmentkalkkern die erste Steinanlage sehen, halten ASCHOFF und BACMEISTER ausgefälltes Cholesterin für die Uranlage jedes Steines. Nach HAMPERL (1960) entsteht der Cholesterinpigmentkalkstein durch eine Störung der Eukolloidität der Galle, wodurch Cholesterin ausfällt. Die Störung des Kolloidgleichgewichtes kann z.B. durch Entzündungen der Gallenblase entstehen, bei denen die Gallensäuren die Blasenwand leichter durchsetzen können und auch entzündliches Exsudat in die Galle abgegeben wird. Er weist auf die von LEMMEL und BÜTTNER genauer beschriebenen Mikrolithen hin, die aus Eiweiß, Cholesterin und Pigment bestehen und oft in der Galle von Steinträgern gefunden wird. Um sie lagern sich Pigment und Kalk jedesmal bei einer stärkeren Füllung der Gallenblase von neuem ab.

Das Cholesterin scheint bei der Lithogenese eine nicht unwichtige Rolle zu spielen. So betont HAMPERL, daß die Entstehung der Gallensteine in erster Linie von der Ausfällung des Cholesterins abhängig sei. Neben der Entzündung, die er anführt, werden aber noch andere Faktoren für den Niederschlag des Cholesterins verantwortlich gemacht. FELDMANN, MORRISON und KRANTZ z.B. weisen

auf eine Cholesterinausfällung bei Verschiebung des pH auf die alkalische Seite hin, was auch WESTPHAL zugleich mit einer Verminderung der Gallensäuren bei längerer Stauung durch Unterbindung des Ductus cysticus experimentell feststellen konnte.

Ebenso kann nach SCHÄFER ein Überangebot von Cholesterin zu seiner Ausfällung führen, nämlich dann, wenn das Verhältnis der Gallensäuren zu Cholesterin verschoben ist, und die Gallensäuren nicht mehr in der Lage sind, das Cholesterin in Lösung zu halten, wie das normalerweise der Fall ist. Ferner sind auch eine erhöhte Resorptionskraft und eine vermehrte Schleimproduktion, wie sie durch starke Vagusreize von WESTPHAL hervorgerufen wurden, von entscheidender Bedeutung.

Auf Grund der histologischen Untersuchungen von STÖHR und HARTING ist allerdings eine isolierte Einwirkung von Vagus oder Sympathicus auf die Schleimhaut, Muskulatur oder Adventitia der Gallenblase nur schwer vorstellbar.

Die zahlreichen Untersuchungen über die Entstehung der Gallensteine zeigen deutlich, daß man verschiedene Momente annehmen muß, und es wäre sicherlich verfehlt, wollte man allein Stauung oder Entzündung oder Dyscholie als einzige Ursache dafür beschuldigen. Der Grund, weshalb das Rätsel der Steingenesse nach 100 Jahren immer noch nicht exakt gelöst ist, liegt wohl darin, daß die Gallensteinpathogenese ein Vorgang ist, bei dem die verschiedensten Ursachen zusammenwirken oder zumindest sich in ihrer Wirkung überschneiden.

Bevor die Bildung der Gallensteine nicht geklärt ist, kann man natürlich auch noch keine Aussagen darüber machen, wie sie insbesondere während der Schwangerschaft entstehen. Aber man kann

die Frage stellen, ob die allgemein geforderten Faktoren auch oder gerade in der Gravidität eine Rolle spielen.

In der Literatur wird besonders die Stauung der Galle als ein wichtiges Moment für die Gallensteinentstehung betrachtet und gerade in der Schwangerschaft recht häufig beobachtet. Man war früher (NAUNYN, RÖHDE) und ist auch heute noch (ÜBERMUTH) der Ansicht, daß der schwangere Uterus durch Raumeinengung und Druck auf den Ductus cysticus zu einer Behinderung des Gallenabflusses führt. Dagegen kann nach ALEX diesen durch den graviden Uterus bedingten rein mechanischen Ursachen keine so große Bedeutung zukommen, da auch bei Aborten Steine beobachtet wurden, die unmöglich infolge einer Abflußstauung durch den noch kleinen Uterus hervorgerufen sein konnten. Zum gleichen Schluß kommt auch ZUCKSCHWERDT, der auf eine Häufung der Gallenbeschwerden gerade im mittleren Schwangerschaftsdrittel und nicht gegen Ende der Schwangerschaft hinweist, wo der Uterus den größten Raum einnimmt. Hier sei allerdings schon betont, daß bei einer so geringen Zahl von Patientinnen (39) dieses Häufigkeitsmaximum der Beschwerden im mittleren Schwangerschaftsdrittel nicht als Beweis angeführt werden kann. Auch die Ansicht von ALEX scheint uns nicht sehr stichhaltig: Erstens macht er keine genaueren Zahlenangaben über das Vorkommen von Gallensteinen bei Aborten und zweitens besteht ja durchaus die Möglichkeit, daß die Steine schon vorher anwesend waren, etwa nach früheren Schwangerschaften. So sind nach unserer Ansicht die Argumente dieser beiden Autoren kein Gegenbeweis gegen die Bedeutung einer mechanischen Stauung am Ende der Gravidität. Damit soll natürlich nicht gesagt werden, daß die Raumbeanspruchung durch den graviden Uterus am Schwangerschaftsende die einzige Ursache

für eine Steinbildung ist, aber es scheint uns doch sehr wahrscheinlich, daß die mechanischen Gründe in den letzten Monaten der Schwangerschaft mit Einfluß auf die Steinbildung oder die Auslösung von Beschwerden bei schon vorhandenen Gallensteinen haben können.

Neben mechanischen Ursachen ist auf Grund der Versuche WESTPHALS noch eine andere Möglichkeit der Stauung gegeben, nämlich die Kontraktion des Sphincter ODDI. WESTPHAL konnte zeigen, daß ein starker Vagusreiz zur Kontraktion des Sphincters führt.

In der Schwangerschaft mit ihrer erhöhten vagotonischen Erregbarkeit (SCHÖNDUBE, SEITZ, ÜBERMUTH) besteht nun in besonderem Maß die Möglichkeit eines Sphincterschlusses und einer daraus resultierenden Stauung. Hinzu kommt eine oft bei der Cholecystographie festgestellte verlängerte Verweildauer des Kontrastmittels in der Gallenblase (SCHÖNDUBE) und eine verzögerte Blasenentleerung bei der Eigelbprobe (WESTPHAL). Das bedeutet, daß während der Schwangerschaft eine Kontraktionsschwäche der Gallenblase infolge einer auch an anderen Hohlorganen beobachteten Atonie (STÖCKEL'sches Prinzip) der glatten Muskulatur besteht. Daß es tatsächlich in einem hohen Prozentsatz aller Graviditäten zu Stauungserscheinungen kommt, zeigen die Beobachtungen POTTERS, der in 75 % von 390 Kaiserschnitten eine erweiterte Gallenblase feststellen konnte.

Die Atonie der Gallenblase und die Schlußneigung des Sphincter ODDI bedingen also eine längere Verweildauer der Galle, der erhöhte Vagotonus bewirkt, wenn man den Untersuchungen WESTPHALS auf diesem Gebiet glauben kann, eine verstärkte Schleimproduktion mit daraus resultierender Entmischung der Galle.

Selbst wenn man den experimentellen Ergebnissen WESTPHALS über die nervale Beeinflussung der Gallenblase, dem von ihm sogenannten Parasympathicuseffekt, auf Grund der Einwände, die sich aus den Arbeiten STÖHRs und HARTINGS ergeben, etwas skeptisch gegenübersteht, sprechen doch die bei der Cholecystographie gefundene verzögerte Entleerung und die von WESTPHAL bei 9 von 11 Schwangeren beobachtete gesteigerte Kontraktionsneigung des Sphincter ODDI dafür, daß es in der Gravidität sehr leicht zu einer Stauung kommen kann, ganz abgesehen von der durch den schwangeren Uterus bedingten Stauungsmöglichkeit.

Eine größere Rolle bei der Steinbildung kommt gerade in der Schwangerschaft auch dem Cholesterin zu. Die von vielen Autoren (CHAUFARD, GRIGAUT, BACMEISTER und HAVERS, SCHÄFER, RIEGEL, POTTER) beschriebene Hypercholesterinämie während der Gravidität ist allerdings noch kein Grund für eine Steinbildung. PIPER und ORRILD konnten z.B. bei 12 Familien (400 Patienten) mit Hypercholesterinämie zwar Cholesterin in den Arterienwänden und der Haut nachweisen aber keinen vermehrten Befall mit Gallensteinen feststellen. Neben den erhöhten Cholesterinwerten im Serum müßte besonders auch der Gehalt in der Galle erhöht sein. Hierüber werden aber verschiedene Werte angegeben, teils sind sie erhöht (ASCHOFF, SCHÄFER), teils liegen sie auch im Normbereich Nichtschwangerer oder noch niedriger (PRIBRAM). Der Cholesterinspiegel scheint individuell zu schwanken und ändert sich bestimmt auch während der Zeit der Schwangerschaft, was neben den verschiedenen Bestimmungsmethoden eine weitere Erklärung für die unterschiedlichen Werte der einzelnen Autoren sein könnte. Selbst LARGE und Mitarbeiter, die keine nennenswerte Änderung der Blasengalle in der

Schwangerschaft feststellten, fanden bei ihren 28 untersuchten Schwangeren einen gegenüber Nichtgraviden (8) erhöhten Cholesterinwert (Tab.6) (Mittelwerte)

Gallenblasengalle	Chloride m Äquiv./l	Cholesterin	Phosphorlipide	Cholate
Schwangere	31	548	23,4	39
Normale	47	502	29	34
Gallensteine	100	450	18,9	16,5

Tab.6

Die Werte von KATSUKI und Mitarbeitern, die ebenfalls einen Einfluß der Gravidität auf die Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit ablehnten, erscheinen uns nicht sehr überzeugend, da sie von Schafen stammen und der Cholesterinstoffwechsel bei Herbivoren anders ist als bei Carnivoren. (BEUMER und HEPPNER).

Nach SCHÖNDUBE ist in der Schwangerschaft eine endogene Vermehrung des Cholesterins im Blutsowie in der Galle gesichert, während in der Gallensäurenkonzentration kaum eine Änderung gefunden werden konnte (SCHÄFER).

Wenn man nun im Sinne SCHÖNDUBES eine Hypercholesterinämie während der Gravidität annimmt, leuchtet ein, daß das vermehrte Cholesterin ausfallen muß, da ja zu wenig Gallensäuren vorhanden sind, die es in Lösung halten können. Ein solcher Mechanismus erscheint uns sehr wahrscheinlich, zumal reine Cholesterinsteine besonders bei Frauen, die mehrmals geboren haben, vorkommen sollen (HAMPERL).

Nach der Ansicht einiger Autoren disponiert vor allem auch das Wochenbett zur Steinbildung (HERRMANN und NEUMANN). Sie fanden eine bis zur Geburt ansteigende Lipoidämie, die dann wieder abnahm und in der zweiten Wochen bei stillenden Frauen normale Werte

erreichte. SCHÄFER konnte allerdings bei einem Vergleich der Cholesterinwerte von Schwangerschaft und Wochenbett keine Unterschiede feststellen, er fand kein Abfallen des Serumcholesterins in der ersten Woche des Wochenbetts. Aber auch er billigte dem Stillen eine besondere Rolle zu, nachdem er bei zwei Frauen, die nicht stillten, ausnehmend hohe Cholesterinwerte der Blasengalle fand. Im Gegensatz zu SCHÄFER stellte PRIBRAM während der Schwangerschaft geringe Cholesterinwerte in der Galle fest. Ihm schloß sich auch SEITZ an, der auf eine vermehrte Cholesterinausscheidung in die Gallenblase erst nach der Geburt hinwies. Der Einfluß des Stillens auf den Cholesteringehalt der Gallenblase ist infolge des minimalen Zahlenmaterials (2 Frauen) natürlich nicht beweisend.

Die Bedeutung der in der Schwangerschaft verminderten Zwerchfellatmung, der Obstipation und der durch die Schwangerschaft angeblich geschädigten Leber (HOFBAUERS Schwangerschaftsleber) wurde schon oben durch die Versuchsergebnisse mehrerer Autoren (SCHÄFER, NIXON, FRIEDBERG) widerlegt.

Was die Entzündung betrifft, so kann sie wohl als Folge einer Stauung die Steinbildung begünstigen. Durch die Dyskinesien in der Schwangerschaft ist die Möglichkeit des Ascendierens von Bakterien, die sich normalerweise schon im duodenalwärtigen Drittel des Choledochus befinden (ROHDE), in die an und für sich sterile Galle möglich. Dort können sie zu einer Entzündung der Schleimhaut führen, die eine Abschlüfferung von Epithelien und eine verstärkte Resorption von Gallensäuren zur Folge hat. Allerdings fand POTTER bei seinen Untersuchungen an 390 Kaiserschnitten nur bei 2 % Bakterien in der Gallenblase, sodaß dieser Faktor in der Gravidität offenbar nicht sehr entscheidend ist.

Aus dem oben Gesagten geht hervor, daß die für die Gallensteinpathogenese geforderten Faktoren durchaus in der Schwangerschaft und eventuell im Wochenbett wirksam werden können, daß also die Schwangerschaft von Bedeutung für die bevorzugte Stellung der Frau bei der Gallensteinbildung zu sein scheint. Ob die Steinbildung jedoch im Laufe der Gravidität oder im Wochenbett beginnt, ist bei den unterschiedlichen Angaben über die Gallencholesterinwerte nicht zu sagen. Zudem darf hier nicht übersehen werden, daß diese Aussage über die Beziehung von Schwangerschaft und Gallensteinen erst dann ihre volle Gültigkeit haben kann, wenn die Entstehung der Gallensteine allgemein exakt experimentell geklärt ist.

Trotzdem können über den Einfluß der Schwangerschaft auf die Steinbildung Aussagen gemacht werden, nämlich an Hand einer Statistik.

Wenn mit einem genügend großen Zahlenmaterial gezeigt werden kann, daß Frauen, die geboren haben, in einem gewissen Altersbereich öfters von Gallensteinen befallen sind als Nulliparae, dann kann wohl kaum ein Zweifel darüber bestehen, daß die Gravidität die Ursache dieses häufigeren Befalls ist.

Um diesen Beweis zu erbringen, ging man lange Zeit folgendermaßen vor: man stellte bei einer Zahl von gallensteinoperierten Frauen fest, wieviele dieser Frauen Kinder, und wieviele nie geboren hatten. Man erhielt Werte von 70-90 % für Frauen mit Kindern und war der Ansicht, mit diesem hohen Prozentsatz den Einfluß der Schwangerschaft bewiesen zu haben. Auch Sektionsstatistiken brachten mehr oder weniger die gleichen Ergebnisse.

Allerdings wies schon 1927 HURST und später auch BLÜMEL, SCHÄFER

und ROBERTSON darauf hin, daß hier ein entscheidender Faktor nicht mitberücksichtigt wurde, nämlich der Vergleich mit dem Prozentsatz an Frauen mit Kindern überhaupt. Man betonte richtig, daß auf einen Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und Steinbildung nicht geschlossen werden könne, wenn das Verhältnis von gallensteinkranken Frauen mit Kindern zu gallensteinkranken kinderlosen Frauen und das Verhältnis von Frauen mit Kindern zu Frauen, die kinderlos seien, übereinstimmten. HURST fand z.B., daß auf jede kinderlose Frau ungefähr 4 Frauen mit Kindern kämen, daß aber ebenso auch unter Gallensteinkranken von 5 Frauen 4 Kinder hatten und lehnte daher einen Einfluß der Schwangerschaft auf die Gallensteinbildung ab. Genauere Zahlen sind bei ihm nicht zu finden, und seine Angaben können deshalb keineswegs als exaktes Gegenargument betrachtet werden. Sie verweisen aber immerhin schon darauf, daß die im allgemeinen durchgeführte statistische Methode zu keinem sicheren Ergebnis führen konnte.

An Hand einer ausführlichen Arbeit bestimmten ROBERTSON und DOCHAT die Zahl der Frauen, die nie geboren hatten, durch Addition der ledigen und der verheirateten kinderlosen Frauen und berechneten damit den Prozentsatz aller Frauen ohne Kinder. Dieser war aber, so fanden sie, nur um 0,35 % niedriger als die 79,6 % gallensteinkrankender Frauen mit Kindern, woraus sie schlossen, die Schwangerschaft könne keinen nennenswerten Einfluß auf die Steinbildung haben.

Das Ergebnis dieser Arbeit scheint uns insofern ziemlich ungenau zu sein, als zur Feststellung der kinderlosen Frauen die Zahl von ledigen Frauen verwandt wurde und damit die Möglichkeit einer Schwangerschaft bei Ledigen unbeachtet blieb. Zum anderen bediente

man sich für das Endergebnis nicht der eigenen Sektionsstatistik, die ein völlig ausreichendes Zahlenmaterial bot und 83,9 % gallensteinkrankter Frauen mit Kindern ergab, sondern des Mittelwertes aus den Befunden von 34 früheren Autoren, nämlich 79,6 %. Es wurde also ein Mittelwert von Ergebnissen aus früherer Zeit und verschiedenen Ländern benutzt, wo das Verhältnis zwischen Kinderlosen und Frauen mit Kindern möglicherweise ein anderes war, als zu der Zeit und in dem Land, wo ROBERTSON und DOCHAT dieses Verhältnis bestimmten.

Eine weitere Arbeit, die einen Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und der Bildung von Gallensteinen völlig verneint, stammt von WOLLESEN aus dem Jahre 1940. Er verglich die Prozentzahl von Frauen mit Kindern und die von kinderlosen Frauen und erhielt eine größere Häufigkeit im Gallensteinbefall bei Frauen ohne Kinder: von 1958 Frauen mit Kindern hatten 494 = 25,2 % Gallensteine, von 506 Frauen ohne Kinder hatten 168 = 33,2 % Gallensteine. Damit scheint also gerade das Gegenteil bewiesen zu sein, nämlich daß besonders Frauen, die keine Schwangerschaft durchgemacht haben, bevorzugt von Gallensteinen befallen werden.

Aber, wenn man eine Statistik aufstellt, die aus Vergleichen eine Schlußfolgerung ziehen will, also nicht eine rein beschreibende Statistik im ursprünglichen Sinn des Wortes, dann ist hierfür eine Signifikanzprüfung (Verlässlichkeitsprüfung) äußerst wichtig, d.h. es muß festgestellt werden, ob die Differenz von 2 Ergebnissen nicht mehr eine zufällige ist, sondern mit einer gewissen Verlässlichkeit als echt bezeichnet werden kann. Die Signifikanz ist dabei abhängig von der Zahl der dabei verwandten Fälle. Ist der Unterschied zweier zu vergleichender Ergebnisse klein, dann wird

eine große Zahl von Fällen notwendig sein, um diesen Unterschied zu sichern.

Mathematiker haben neuerdings eine Tabelle entwickelt, aus der sehr leicht abgelesen werden kann, ob die Zahl der Fälle ausreicht, um bei einer 1-prozentigen Zufallswahrscheinlichkeit einen signifikanten Unterschied zu bekommen. Zufällige Einflüsse sind also dann nur in 1 % der Fälle zu erwarten. Diese Tabelle von CHILTON und FERTIG sei hier widergegeben:

	5%	10%	15%	20%	25%	30%	35%	40%	45%	50%	55%	60%
5%	1116	365	191	122	86	65	55	42	35	29	25	21
10%	1878	539	266	163	112	82	63	50	41	34	29	24
15%	2500	683	327	196	131	95	72	56	45	37	31	26
20%	3002	803	377	221	147	104	78	61	48	39	32	26
25%	3448	904	417	241	158	111	82	63	50	39	32	26
30%	3795	980	447	255	165	115	84	64	50	39	31	24
35%	4055	1035	466	264	169	117	84	63	48	37	29	21
40%	4225	1067	478	267	169	115	82	61	45	34	25	
45%	4314	1078	476	264	165	111	78	56	41	29		
50%	4314	1067	466	255	158	104	72	50	35			
55%	4225	1035	447	241	147	95	63	42				
60%	4055	980	417	221	131	82	55					
65%	3795	904	377	196	112	65						
70%	3448	803	327	163	86							
75%	3002	683	266	122								
80%	2500	539	191									
85%	1878	365										
90%	1116											

Tab.7

Am linken Rand ist die jeweilige kleinere Häufigkeit nachzuschlagen, die man von zwei zu vergleichenden Ergebnissen erhalten hat. Dann geht man soweit nach rechts, bis man unter der horizontalen Skala der oben angegebenen Prozentwerte, hier unter der Differenz beider Ergebnisse, die erforderliche Anzahl "n" der Fälle findet. In beiden verglichenen Beobachtungsreihen muß "n" mindestens erreicht werden.

Wenden wir nun diese Tabelle bei den Ergebnissen WOLLESENs an! Die kleinere Prozentzahl beträgt rund 25 %, die Differenz beider Werte ist 8 %. Leider sind nun die 8 % in der Tabelle nicht angegeben, sondern nur 5 % und 10 %, aber es ist durchaus ersichtlich, daß "n" zwischen 3448 und 904 liegen muß, daß also wenig-

stens die von WOLLESEN verwandte Anzahl von 506 Fällen (für Frauen ohne Kinder) weit unter der zu fordernden Anzahl "n" liegt, und daher absolut keine gesicherten Schlüsse aus diesem Ergebnis zu ziehen sind.

Die Arbeit BLÜMELS enthält nach unserer Ansicht insofern einen gewissen Unsicherheitsfaktor, als es äußerst schwierig ist, die Zahl der Frauen ohne Kinder zu bestimmen und sich hier sehr leicht falsche Werte ergeben können. Zudem wird ein solcher möglicher Fehler bei den ausführlichen Berechnungen, die er anstellte, bestimmt eher größer als kleiner.

Auch wir versuchten für unsere Statistik zunächst, das Verhältnis der kinderlosen Frauen zu Frauen mit Kindern in der allgemeinen Bevölkerung zu erhalten. Wie das statistische Bundesamt aber mitteilte, ist es kaum möglich, aus den durchgeführten Volkszählungen Angaben darüber zu machen, zumal Versuche im Rahmen statistischer Erhebungen, Frauen nach der Kinderzahl zu befragen, immer gescheitert sind, weil derartige Fragen vom Bundestag als Einbruch in die Intimsphäre betrachtet werden und deshalb nicht gestattet sind.

Wir wandten deshalb eine Methode an, die unseres Wissens in der Literatur noch nicht beschrieben ist: wir verglichen gleich große Zahlen von Frauen mit Kindern und Nulliparae sowie den sich daraus ergebenden Prozentsatz an Gallensteinkranken bei beiden Gruppen. Damit wurde einmal das Problem eines Vergleichs mit der weiblichen Allgemeinbevölkerung umgangen, zum anderen war bei derselben Anzahl von Fällen sowohl für Frauen mit Kindern als auch für kinderlose Frauen die gleiche Wahrscheinlichkeit gegeben, daß eine bestimmte Anzahl von Gallensteinen latent blieb. Auch mögliche

Einflüsse von Menstruation, Klimakterium und Alter auf die Gallensteinbildung betreffen hier beide Gruppen in der gleichen Weise.

Es wurden 450 Frauen mit Kindern befragt, von diesen hatten 12 % Gallensteine. Die Zahl der Frauen mit Kindern setzte sich aus Patientinnen zusammen, die sich wegen der verschiedensten Ursachen im Luitpoldkrankenhaus Würzburg aufhielten (Chirurgie, Frauenklinik, Innere Medizin, Augenklinik, Hautklinik, HNO). Zu betonen ist, daß Frauen, die zu einer Operation wegen Gallensteinen in die Klinik kamen, nicht in die Statistik aufgenommen wurden, da sie gewissermaßen schon eine Auslese von Gallenstein-kranken aus der Bevölkerung darstellten und unser Ergebnis verfälscht hätten.

Ferner wurden 450 Nulliparae nach Gallensteinen befragt, und zwar wandten wir uns an Nonnen, um den schon genannten Schwierigkeiten aus dem Weg zu gehen. Bei ihnen schien es uns am wahrscheinlichsten, daß sie von einer Schwangerschaft ausgeschlossen waren. Von diesen 450 Nonnen hatten nur 2 % Gallensteine. Sowohl die Frauen mit Kindern wie die Nonnen waren zwischen 20 und 70 Jahre alt.

Es wurden nur eindeutige, d.h. durch Röntgenaufnahme oder nach Cholecystektomie nachgewiesene Gallensteine für die Statistik verwandt.

Ein Blick in die obige Tabelle von CHILTON und FERTIG zeigt, daß die Anzahl der Fälle ausreicht und der Unterschied von 10 % bei einer 1-prozentigen Zufallswahrscheinlichkeit gesichert, d.h. signifikant ist.

Damit ist also statistisch einwandfrei bewiesen, daß ein Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und Gallensteinbildung bestehen

muß, indem Frauen mit Kindern 6 mal häufiger ein Gallensteinleiden haben als Frauen, die nicht geboren haben.

Nun wird in der Literatur darauf hingewiesen, daß eine prozentual größere Anzahl gallensteinkranker Frauen mit Kindern zwar auf die Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs zwischen Schwangerschaft und dem Gallensteinleiden schließen läßt, daß man aber keine Aussagen über die Art dieses Zusammenhangs machen kann, da das Gallenleiden in der Gravidität und das Gallenleiden an und für sich parallele Folgen einer gemeinsamen Ursache, z.B. der Konstitution sein könnten (SCHÄFER) oder Gallensteine eventuell schon vor der Schwangerschaft vorhanden waren und erst im Laufe der Gravidität aktiviert würden (van der LINDEN).

Die Konstitution, die SCHÄFER anführt, scheint uns aber nicht so sehr entscheidend zu sein, wenn man den während der Schwangerschaft erhöhten Cholesterinspiegel in Blut und Gallenblase sowie die sonstigen beschriebenen Veränderungen in dieser Zeit betrachtet und sich vor Augen hält, welche Rolle diese Momente für die Steinbildung spielen können.

Machten sich, wie van der LINDEN argumentiert, schon früher vorhandene Gallensteine erst unter der Schwangerschaft bemerkbar, dann dürfte bei dem Sektionsmaterial vor dem Altersbereich, in dem die meisten Geburten stattfinden, das Vorkommen der Gallensteine nicht geringer sein als während dieses Alters, was aber tatsächlich der Fall ist.

Bedenkt man, daß in einem Alter von 20 bis 70 Jahren Frauen mit Kindern bedeutend häufiger gallensteinkrank sind als Nulliparae, dann ist es doch sehr wahrscheinlich, daß sie auch häufiger Gallensteine haben, d.h. Gallensteinträgerinnen sind. Weshalb

sollten sich Gallensteine nur bei der einen Gruppe bemerkbar machen und die andere, nämlich die kinderlosen Frauen zum größten Teil von Beschwerden, die zu ihrer Feststellung führen, verschonen, wenn sie nicht in der Mehrzahl eben bei Frauen, die geboren haben, auch gebildet würden!

Eine weitere Statistik, die 575 gallensteinkranke Frauen der chirurgischen Universitätsklinik Würzburg umfaßte, ergab 82,6 % Frauen mit und 17,4 % Frauen ohne Kinder.

Bei 22,5 % der Frauen, die geboren hatten, traten die ersten Beschwerden während der Schwangerschaft oder im Wochenbett auf. 54 % der Patientinnen (475) hatten 3 und mehr Kinder, was als Hinweis in dem Sinne aufgefaßt werden kann, daß besonders Frauen mit mehreren Geburten bevorzugt von Gallensteinen befallen werden, wie auch schon BLÜMEL aus seinen Berechnungen schloß. Als Beweis kann dieses Ergebnis allerdings nicht betrachtet werden, da hierzu wieder ein Vergleich mit der Bevölkerung notwendig wäre, aus dem klar hervorgehen müßte, daß normalerweise auf eine gebärfähige verheiratete Frau weniger als 3 Kinder kämen.

Ferner fanden wir bei unseren gallensteinkranken Patientinnen mehr Zwillingsgeburten als es deren normalem Vorkommen entspricht, was in die gleiche Richtung weist. Auch SEITZ und HELD berichten über eine größere Gallensteinhäufigkeit bei Frauen mit Zwillingschwangerschaften. Genauere Zahlenangaben waren aber leider nicht zu finden.

Interessant ist auch die Tatsache, daß von 413 Frauen mit Kindern bei den meisten die ersten Gallenbeschwerden zwischen dem 20. und 39. Lebensjahr festgestellt wurden, also gerade in dem Alter, in dem die Mehrzahl der Geburten stattfindet.

Dies sowie unser Befund, daß 22,5 % der Frauen ihre ersten Beschwerden in der Schwangerschaft oder im Wochenbett bekamen, ist natürlich noch kein Beweis dafür, daß sich die Steine tatsächlich in dieser Zeit bildeten, nachdem es bis jetzt selbst mit den modernen diagnostischen Hilfsmitteln noch nicht gelungen ist, den Zeitpunkt des Beginns der Gallensteinbildung zu bestimmen. Aber es fällt doch auf, daß besonders in dem Alter zwischen 20 und 39 Jahren bei vielen Frauen, die geboren haben, die Anfänge der Gallensteinkrankheit zu suchen sind. Im späteren Leben können sich natürlich auch noch Steine bilden, aber gerade bei Frauen mit Kindern besteht eine nicht zu übersehende Häufigkeit im Auftreten der ersten Beschwerden in dem gebärfähigen Alter, während zum Vergleich bei Frauen ohne Kinder kein so offensichtlicher Unterschied zwischen den einzelnen Altersgruppen festzustellen ist. Übrigens soll hier nicht behauptet werden, das gebärfähige Alter sei nur zwischen 20 und 39 Jahren, aber in dieser Zeit finden doch wohl die meisten Geburten statt.

Bei kinderlosen Frauen traten die ersten Beschwerden häufiger im höheren Altersbereich auf, wobei einschränkend zugegeben werden muß, daß das Zahlenmaterial zu klein ist, um hieraus exakte Beweise ableiten zu können.

Ein Ansteigen der Gallensteinhäufigkeit mit zunehmendem Alter, wie es aus der Sektionsstatistik von ROBERTSON und DOCHAT hervorgeht, muß nicht unbedingt ein Gegenargument gegen unser Ergebnis sein. Einmal ist die aus ihrer Tabelle hervorgehende mit dem Alter ziemlich linear ansteigende Zahl der Gallensteinfälle infolge des zum Teil zu geringen Zahlenmaterials fraglich (s. CHILTON-FERTIG Tabelle), zum anderen ist die Häufigkeit bei allen Frauen, also auch bei

den kinderlosen, zu bestimmten Altersabschnitten in dieser Statistik enthalten, und gerade der mit dem Alter steigende Befall bei Nulliparae kann hier entscheidend ins Gewicht fallen.

Schließlich ist es natürlich durchaus möglich, daß außer der Schwangerschaft noch andere Faktoren bei der Frau die Steinbildung begünstigen. So werden z.B. für die Menstruation die gleichen Dyskinesien angenommen, wie in der Schwangerschaft (V.SCHÄFER, WESTPHAL). Weiter können schmerzhaftes Erkrankungen oder psychische Faktoren, die ebenfalls zu einem Sphinkterkrampf führen (XAVER), im Laufe des Lebens wirksam werden. Auch die Ergebnisse von LÜTKENS, MOLNAR und SCHÄFER sind zu berücksichtigen, denen eine Häufung des Gallensteinvorkommens bei funktionsaus-schaltenden Eingriffen der Ovarien auffiel. Genau wie hier, so kommt es auch nach dem Klimakterium zu einer Aufhebung der Funktion der Ovarien.

Alle diese Faktoren könnten für das Ansteigen des Gallensteinbefealls mit zunehmendem Alter verantwortlich sein. Sie treffen aber für beide Gruppen, nämlich für Frauen mit Kindern und für Kinderlose in der gleichen Weise zu und scheinen bei Betrachtung unserer Statistik, aus der über ein Alter von 20 bis 70 Jahren ein deutlicher Unterschied im Gallensteinbefall zwischen Frauen mit Kindern und Kinderlosen hervorgeht, an Bedeutung zurückzutreten.

Der aus der Sektionsstatistik von ROBERTSON und DOCHAT ersichtliche Anstieg des Gallensteinbefealls mit dem Alter kann also nicht als Gegenbeweis für die Bedeutung, die nach unserer Statistik gerade die Schwangerschaft für die Steinbildung haben muß, gelten. Auch die Arbeit HORNS ist wegen des zu geringen Zahlenmaterials, besonders in den höheren Altersgruppen, nicht sehr überzeugend.

Aus unseren Ausführungen ist nun deutlich geworden, daß der schon 1892 von SCHRÖDER auf Grund seiner Statistik behauptete Zusammenhang zwischen Schwangerschaft und Gallensteinbildung tatsächlich besteht, auch wenn er und die meisten anderen Autoren damals von falschen Voraussetzungen ausgingen.

An Hand der eigenen Statistik konnte gezeigt werden, daß Frauen mit Kindern 6 mal häufiger von Gallensteinen befallen werden als Frauen, die nie geboren haben. Bei einer besonders großen Zahl von Frauen mit Kindern machten sich die ersten Beschwerden zwischen 20 und 39 Jahren, also etwa im gebärfähigen Alter der Frau bemerkbar.

Auf Grund der in der Schwangerschaft bestehenden Veränderungen, die auch die ableitenden Gallenwege betreffen, und des Ergebnisses unserer Statistik, kann man wohl annehmen, daß die Schwangerschaft für den bevorzugten Gallensteinbefall bei der Frau verantwortlich ist. Zu demselben Ergebnis kam auch HESS, der auf ein Überwiegen der weiblichen Gallensteinfälle im Verhältnis 1 : 5 hinwies, aber nach Subtraktion der Zahl der Mütter und Schwangeren von der Gesamtzahl der gallensteinkranken Frauen etwa einen gleichen Befall bei Nulliparae wie bei Männern feststellen konnte.

Weitere Untersuchungen, besonders im Hinblick auf die allgemeine Pathogenese der Gallensteine, die Beeinflussung der Gallenwege von seiten des vegetativen Nervensystems sowie des Cholesterinstoffwechsels in der Schwangerschaft müssen noch durchgeführt werden, um auch experimentell den Einfluß der Gravidität auf die Steinbildung beweisen zu können und damit die Möglichkeit einer wirksamen Prophylaxe oder Therapie der Cholelithiasis zu erhalten.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Da die Kenntnis der Gallensteinpathogenese eine Voraussetzung für das Verständnis der häufigen Steinbildung bei der Frau, insbesondere in der Schwangerschaft, ist, werden aus der Literatur in einer gewissen zeitlichen Reihenfolge zunächst die wichtigsten Theorien beschrieben, die dieses Problem behandeln. Es wird betont, daß man die Entstehung der Gallensteine auch heute noch nicht eindeutig geklärt hat. Man nimmt mehrere Faktoren wie Stauung, Dyscholie, Entzündung und Stoffwechselstörungen an.

Im Folgenden wird untersucht, ob die Schwangerschaft in besonderem Maße Anlaß für das Inkrafttreten dieser Faktoren gibt. Die verschiedenen Ansichten und Ergebnisse aus der Literatur werden hinsichtlich dieser Frage dargelegt.

Ferner wird ein Rückblick über die Statistiken gegeben, die die Frage des Einflusses der Gravidität auf die Gallensteinbildung beinhalten.

Die eigene Statistik befaßt sich an 900 Fällen mit dieser Frage, indem sie einen Vergleich zwischen 450 Frauen mit Kindern und 450 Frauen, die nicht geboren haben, aufstellt und den Prozentsatz an Gallensteinen feststellt. Es ergibt sich, daß von den 450 kinderlosen Frauen nur 2 % über sicher nachgewiesene Gallensteine klagen, während 12 % der 450 Frauen mit Kindern von Gallensteinen befallen sind, d.h. ein 6 mal häufigerer Befall bei Frauen, die geboren haben.

Aus einer weiteren Statistik, die 575 Frauen umfaßt, welche in den letzten 15 Jahren an der Chirurgischen Universitätsklinik

Würzburg wegen Gallensteinen zur Operation kamen, ist zu ersehen, daß 22,5 % der Frauen mit Kindern den Beginn ihrer Beschwerden mit der Gravidität oder dem Wochenbett in Zusammenhang brachten.

54 % hatten mehr als 3 Kinder. Besonders Zwillingsgeburten scheinen Einfluß auf die Steinbildung zu nehmen.

Von 200 gallensteinkranken Frauen, die geboren hatten, bemerkten 48,5 % die ersten Beschwerden zwischen 20 und 39 Jahren. In dem Altersbereich zwischen 50 und 60 Jahren hatten von weiteren 200 Gallensteinpatientinnen mit Kindern nur 22,5 % ihre ersten Krankheitssymptome. Bei den Kinderlosen war aus dem allerdings geringen Zahlenmaterial eine Zunahme der Häufigkeit im Gallensteinbefall mit zunehmendem Alter ersichtlich.

Im letzten Teil der Arbeit werden nochmals die Ergebnisse der Pathogenese der Gallensteine, ihres Zusammenhangs mit der Gravidität und der Statistiken früherer Autoren diskutiert und mit dem eigenen statistischen Material verglichen.

Wir kamen zu dem Schluß, daß die Schwangerschaft, wenn auch nicht als einziger, aber doch als entscheidender Faktor Einfluß auf die Gallensteinbildung nimmt und zu einem großen Teil verantwortlich ist für den besonders häufigen Befall des weiblichen Geschlechtes.

Die Arbeit schließt mit dem Hinweis, daß noch weitere Untersuchungen, besonders was die Pathogenese der Gallensteine, den Cholesterinstoffwechsel in der Schwangerschaft und die Beeinflussung der Gallenwege durch das vegetative Nervensystem betrifft, notwendig sind, um davon ausgehend auch experimentell den statistisch gesicherten Einfluß der Gravidität auf die Gallensteinbildung beweisen und eine wirksame Prophylaxe oder Therapie entwickeln zu können.

Herrn Priv. Doz. Dr. med. Gieseler möchte ich für die Überlassung des Themas, für den stets gern gewährten Rat und die wertvollen Hinweise bei der Abfassung dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank sagen.

Für die Übernahme des Korreferates gilt mein besonderer Dank Herrn Professor Dr. med. W. Wachsmuth.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- Adlersberg, D., L.E.
Schaefer, A.G.Steinberg and
C.I.Wang "Age, sex, serum lipids and coronary atherosclerosis"
J.A.M.A. 162, 619 - 622 (1956)
- Alex, R. "Ikterus in der Schwangerschaft"
Zbl. Gyn. 73, 1324 - 1331 (1951)
- Andrews, E. "Pathologic changes of diseased gallbladders. A new classification.
Arch.Surg. 31, 767 - 793 (1935)
- Aschoff, L. "Die Gallensteine"
Med. Klin. 27. J. Beih. H3, (1931)
- Aschoff, L. und
A.Bacmeister "Die Cholelithiasis"
Fischer, Jena, 1909
- Bacmeister, A. "Der Ausfall des Cholesterins in der Galle und seine Bedeutung für die Genese der Gallensteine"
Münch. med. Wschr. 5, 6, 7 (1908)
- Bacmeister, A. und
Havers, cand. med. "Zur Physiologie und Pathologie des Cholesterinstoffwechsels"
Dtsch. med. Wschr. 8, 35 - 388 (1914)
- Barker, L.F. "Hints for diagnosis of diseases of gallbladder and of biliary passages"
J. Amer. med. Assoc. 75, 1105 (1920)
- Beckmann, K. "Die Krankheiten der Gallenblase und der Gallenwege"
Handbuch der Inneren Medizin, Bd.III₂, Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1953) S. 985 - 990
- Benda, R. "Zur Frage der Gallenblasenfunktion während der Schwangerschaft und im Wochenbett"
Zbl.Gyn. 52, 2, 1644 - 1646 (1928)
- Bendani, G. "Die Gallenblase in ihren Beziehungen zum weiblichen Genitale und zur Schwangerschaft"
Zbl. Chir. 18, 834 (1940)
- Beumer, H. und
F. Hepner "Über die Ausscheidungsweise des Cholesterins"
Zschr.ges.exp.Med. 64, 787 - 797 (1929)
- Bergmann, G.v. "Die Cholecystopathien"
Dtsch.med.Wschr. 42, 1757 (1926)

- Bergmann, G.v. "Krankheiten der Leber- und Gallenwege"
Schwiegk-Jores, Lehrbuch der Inneren Medizin, Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1949)
- Blümel, P. "Zur Statistik des Gallensteinleidens"
Bruns' Beitr. klin. Chir. 152,
221 - 234 (1931)
- Bolck, F. "Extrahepatische Gallenwege und Gallenblase"
Handbuch der allgemeinen Pathologie Bd. III, ² Die Organe,
Springer (1960) S. 304 - 331
- Boysen, J. "Über die Struktur und die Pathogenese der Gallensteine"
S. Karger, Berlin (1909)
- Caroli, J. "Maladie des voies biliaires"
Flammarion, Paris (1952)
- Cascao de Anciaes, H.J. "Contribuicao para o estudo da patogenia da litiasi biliar e das funcoes vesiculares (estudo experimental, anatomo-patologico e clinico)"
Arg. de pat. 6, 5 - 214 (1934)
- Chauffard, A. "Les lecons sur la lithiase biliaire"
Masson, Paris (1922)
- Chilton, N.W. and G. Fertig "Estimation of sample size in experiments, II, Using comparisons of proportions"
J. dent. Res. 32, 611 (1963)
- Coe, Th. "Treatise on biliary concretions or stones in the gallbladder and ducts"
D. Wilson a. T. Durham, London (1757)
- Courvoisier, L.G. "Kasuistisch statistische Beiträge zur Pathologie und Chirurgie der Gallenwege"
F.C.W. Vogel, Leipzig (1890)
- Dietel, H. "Das Bild der Leber in der Schwangerschaft"
Z.Geburtsh.Gynäk. 128, 127-162 (1947)
- Döring, K. "Physiologie der Schwangerschaft und des Fetus"
Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (H.Schwalm u. G.Döderlein)
Bd. III, S. 8, Urban-Schwarzenberg

- Berlin-München (1964)
- Durand-Fardel, M. "Traité pratique des maladies chroniques"
Germer Baillière, Paris (1868)
- Enderlen, E., S.J. Tannhauser und M. Jenke "Über die Herkunft der Gallensäuren"
Arch. Exp. Path. 130, 292 - 307 (1928)
- Feldmann M., S. Morrison and J.C. Krantz "Etiology of gallstones"
Am. J. dig. dis. a. nut. 4, 13 - 15 (1937)
- Frerichs, F.T. Klinik der Leberkrankheiten, Bd. I
Vieweg, Braunschweig (1858)
- Friedberg, V. "Die Leberfunktion in der Schwangerschaft"
Münch.med.Wschr. 105, 58 - 64 (1963)
- Galambos, A. "True intrahepatic lithiasis"
Amer.J.Gastroenterol. 21, 54 - 56 (1954)
- Gerard, G. "Solubilité de la cholestérine animale dans quelques éléments de la bile"
Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 58, I, 348 (1905)
- Grigaut, A. "Le cycle de la cholestérinémie"
Paris, Steinheil (1913)
- Hamperl, H. "Gallenblase und Gallenwege"
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg, S. 524 - 530 (1960)
- Harting, K. "Über die feinere Innervation der extrahepatischen Gallenwege"
Z.Zellforschung 12, 518 - 543 (1931)
- Hein zit. n. Lütken
- Held, E. "Pathologie der Schwangerschaft"
Lehrbuch der Geburtshilfe (Th. Koller, E. Held und E. Neuweiler)
S. Karger, Basel (1953)
- Herrmann, E. und J. Neumann "Über die Lipotide der Gravidität und deren Ausscheiden nach vollendeter Schwangerschaft"
Wien. klin. Wschr. 42, 1557 - 1559 (1912)

- Hermann, H. "Das Nervensystem der menschlichen Gallenblase und seine Veränderungen bei Cholelithiasis" Virch. Arch. path. Anat. 322, 17 - 46 (1952)
- Hess, W. Die Erkrankungen der Gallenwege und des Pankreas. Georg Thieme, Stuttgart, S. 55 - 129 (1961)
- Hesse, E. und M. Hesse "Über die Häufigkeit der Gallensteine auf Grund eines Sektionsmaterials von 17 402 Fällen" Beitr. klin. Chir. 89, 611 - 620 (1914)
- Hofbauer, I. "Zur Klärung des Begriffs Schwangerschaftsleber" Arch. Gyn. 93, 405 - 412 (1911)
- Hoff, F. "Krankheiten der Gallenwege" Klinische Physiologie und Pathologie Georg Thieme, Stuttgart, S. 313 - 320 (1953)
- Hoffmann, F. Medicina rationalis systemica. Bd. 1 - 9, Halle und Magdeburg 1729 - 1740
- Hoppe-Seyler, G. "Cholelithiasis" In Nothnagel's Encyclopedia of practical medicine: Diseases of the liver, pancreas, and suprarenal glands. W.B. Saunders Company, Philadelphia (1903)
- Horn, G. "Observations on the aetiology of cholelithiasis" Brit. med. J. II, 732 - 737 (1956)
- Hurst, A.F., F.R.C.P. Oxon "The constitutional factor in disease" Brit. med. J. S. 826 (1927, 1)
- Jacobson, C., C. Gydenar "The function of the gallbladder in biliary flow" Arch. Surg. 5, 374 - 394 (1922)
- Jaffé, R.H. "A statistical study with special reference to its frequency in the colored race" J. Labor. a. Clin. Med. 18, 1220 - 1226 (1933)

- Jones, K.K. "Formation of gallstones"
Quart. Bull. n. west. Univ. Med.
School 19, 197 - 206 (1945)
- Kalk, H. und W.Schöndube "Beitrag zur Motilität der Gallen-
wege"
Klin. Wschr. 47, 2151 - 2252 (1924)
- Katsuki, T. "Über die Funktion der Gallenblase;
H.Shimura, C.G. Johnston Untersuchungen an Normalen an Hand
der Pituitrin- bzw. Hypophysinprobe"
Z. exper. Med. 53, 461 - 483 (1926)
- Katsuki, T. "Gallstones and pregnancy: experimen-
H.Shimura, C.G. Johnston tal studies on changes in pH of bile,
biliary output and concentrations of
bile pigments, elektrolytes, bile
acids, cholesterol and phospholi-
pids in bile during pregnancy"
Acta med. univ. kagoshimaensis 3,
37 - 43 (1960)
- Kehr, H. "Die Gallensteinkrankheit"
Chirurgie der Gallenwege, Stuttgart,
Ferdinand Enke, S. 242 - 580 (1913)
- Kehrer, E. "Der Einfluß der Galle auf die Ute-
rusbewegungen"
Arch. Gyn. 84, 687 - 694 (1908)
- Kehrer, E. "Anatomie und Physiologie der
Schwangerschaft"
Biologie und Pathologie des Weibes,
Geburtshilfe, Bd. III₁, Urban und
Schwarzenberg, Berlin - Innsbruck -
München - Wien (1952)
- Kleeberg, I. "Colloid-chemical forces in the
formation of gallstones"
Proc. Rud. Virchow Med. Soc. 11,
115 (1953)
- Kramer, S.P. "The pathogenesis of gallstones"
J. exp. Med. 9, 319 - 323 (1907)
- Lange, C. Speciel pathologisk Anatomie og
Pathogenese, J. Lund (1893)
- Langenbuch, K. "Chirurgie der Leber und Gallen-
blase (zusätzlich der der Gallen-
wege)"
Dtsch. Chir., 45c, 2. Hälfte (1867)
Ferdinand Enke, Stuttgart
- Large, A.M., "Gallstones and pregnancy: The compo-
C.G. Johnston, T. Katsuki, sition of gallbladder bile in the
H.L. Fachnie pregnant woman at term"

- Amer. J. med. Sci. 239, 713 - 720
(1960)
- Lemmel, G. und
W. Büttner "Über die Entstehungsbedingungen der
Mikrolithen in der Galle"
Dtsch. Arch. klin. Med. 174,
206 - 219 (1932)
- Lichtman, S.S. "Diseases of the liver, gallbladder
and bile ducts"
Lea and Febiger, Philadelphia (1954)
- Lichtwitz, L. "Zur Genese der Gallensteine"
Münch. med. Wschr. 12, 629 (1908)
"Über die Bildung der Harn- und Gal-
lensteine"
Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde
13, 1 - 81 (1914)
- Linden, W. van der "Some biological traits infemale
gallstone disease patients"
Acta chir. scand. suppl. 269,
94 Seiten (1961)
- Linzenmeier, G. "Zur Histologie und Pathogenese des
Gallensteinleidens"
Frankfurt. Z. Path. 63, 562 - 572
(1952)
- Ludlow, A.J. "Autopsy incidence of cholelithiasis"
Amer. J. med. Sci. 193, 481 - 482
(1937)
- Lützens, U. "Aufbau und Funktion der extrahepa-
tischen Gallenwege"
Vogel, Leipzig (1926)
"Leber- Gallenwegssystem und weib-
liches Genitale"
Urban und Schwarzenberg, Berlin -
München (1948)
- Martensson, K. M. "The incidence of gallstones in
Sweden"
Arch. Surg. 34, 650 - 669 (1937)
- Matsuoka, Y. "Experimental studies on the state
of functional promotion of the liver
hyperhepatisme. III, Influence of
lecithin upon the liver function"
Jap. J. Gastroenterol. 8,
145 - 151 (1936)
- Mayo, W.J. "A review of 1500 operations upon the
gallbladder and bile passages with

- especial reference to the mortality"
Ann. Surg. 44, 209 (1906)
- Meckel v. Hemsbach "Mikrogeologie. Über die Konkremente
im tierischen Organismus"
Reimer, Berlin (1856)
- Mignot, L. "L' origine microbienne des calculs
biliaires"
Arch. gén. de méd. 182, Nr.8 und 9
(1898)
- Miyake, H. "Statistische, klinische und chemi-
sche Studien zur Ätiologie der Gal-
lensteine mit besonderer Berücksich-
tigung der japanischen und deutschen
Verhältnisse"
Arch. klin. Chir. 101, 54 - 117 (1925)
- Molnar, B. "Über die Beziehungen zwischen der
Gallensteinkrankheit und der Funk-
tion der Geschlechtsorgane"
Dtsch. med. Wschr. 19, 798 - 799
(1926)
- Muntau, E. "Das Stöckel'sche Syndrom und die
Schwangerschaftshypertonie"
Zbl. Gyn. 70, 134 - 147 (1948)
- Naunyn, B. "Die Gallensteine, ihre Entstehung
und ihr Bau"
Mitteilungen aus den Grenzgebieten
der Medizin und Chirurgie, Bd.33
G.Fischer, Jena (1921)
- Naegeli, Th. "Röntgenologische Untersuchungen
der Gallenblase in der Gravidität
und im Puerperium"
Zbl. Chir. 22, 1375 - 1376 (1929)
- Nixon, W.C.W.,
E.S. Egeli, W. Laquer,
O. Yahya "Icterus in pregnancy; clinico-
pathological study including
liver - biopsy"
J.Obstet. Gyn. Brit. Emp. 54,
642 - 652 (1947)
- Oliver, M.F. and
G.S. Boyd "Plasma lipids in coronary artery
disease"
Brit. Heart. J. 15, 387 - 392 (1953)
- Pincus, G. "Steroid excretion in men and women
of various ages"
Acta phys. pharm. Neerland. 4,
142 - 144 (1953)

- Piper, J. und
L. Orrild "Essential familial hypercholesterol-
emia and xanthomatosis"
Amer. J. Med. 21, 34 - 46 (1956)
- Potter, M.G. "Observations of the gallbladder and
bile during pregnancy at term"
J. Am. med. Assoc. 106, 1070 - 1074
(1936)
- Pribram, E. "Zur Frage des Cholesterinstoffwech-
sels während der Schwangerschaft
und im Wochenbett"
Arch. Gyn. 119, 57 - 68 (1923)
- Riegel, C.J.S. Ravdin,
C.G. Johnston, P.J. Morrison "The composition of the gallbladder
bile and calculi in gallbladder
disease"
Surg. Gyn. Obst. 62, 933 - 940
(1930)
- Rimann, H. "Beiträge zur Chirurgie und Patholo-
gie der Cholelithiasis"
Beitr. klin. Chir. 60, 535 (1908)
- Robertson, H.E. "The preponderance of gallstones
in women. An etiological study"
Internat. Abstract of Surgery
80, 1 - 23 (1945)
- Robertson, H.E. and
G.R. Dochat "Pregnancy and gallstones"
Internat. Abstract of Surgery
78, 193 - 204 (1944)
- Rohde, C. "Zur Pathologie und Chirurgie der
Steinkrankheit und der entzündli-
chen Prozesse der Gallenwege"
Arch. Chir. 112, 707 - 808 (1919/20)
- Rovsing, Th. "Zur Beleuchtung und Wertschätzung
Naunyns und anderer Infektions-
theorien bezüglich der Pathogenese
der Gallensteinkrankheit"
Acta Chir. Scand. 56, 103 - 155
(1924)
- "Weitere Beiträge zur Pathogenese
der Gallensteinkrankheit"
Acta Chir. Scand. 56, 207 - 277
(1924)
- Schade, H. "Zur Genese der Gallensteine"
Zeitschr. exp. Path. u. Ther.
8, 92 (1910)
- "Konkrementbildung"
Münch. med. Wschr. 58. Jg.
723 - 729 (1911)

- Schäfer, V. "Über Spasmen in den Gallenwegen bei Affektionen der innerweiblichen Genitalorgane"
Bruns' Beitr.klin.Chir. 146,
93 - 102 (1929)
- Schäfer, W. "Zur Physiologie und Pathologie der Gallenblase in Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett unter besonderer Berücksichtigung der Steinentstehung in dieser Periode"
Arch. Gyn. 150, 696 - 740 (1932)
- Schöndube, W. "Die Erkrankungen der Gallenwege"
Ferdinand Enke, Stuttgart (1956)
- Schröder, H. "Beitrag zur Ätiologie und Statistik der Cholelithiasis"
C.Goeller, Straßburg (1892)
- Seitz, L. "Physiologische Biologie der Schwangerschaft"
Lehrb. d. Geburtshilfe u. Frauenheilkunde (W. Stöckel), Fischer, Jena, S.111 u. 536 (1945)
- Sperry, W.M. "Further studies of the quantitative relations of the fecal lipids"
J. biol. Chem. 68, 357 - 383 (1926)
- Stöhr, P. "Mikroskopische Studien zur Innervation des Magendarmkanals"
Z. Zellforschung 34, 1 - 54 (1949)
- Übermuth, H. "Abdominalchirurgie in der Schwangerschaft"
Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (H.Schwalm u. G.Döderlein)
Bd. II, S.293 - 295, Urban-Schwarzenberg, Berlin - München (1964)
- Webster, D.R. and E.G. Cairns "Changing concepts of gallstone formation"
Amer.Surg. 25, 12 - 17 (1959)
- Westphal, K. "Die Bewegungs- und Resorptionsstörungen an den Gallenwegen und ihre Gefahren"
Verh. ges. Inn. Med., Wiesbaden (1932) S.354
- "Muskelfunktion, Nervensystem und Pathologie der extrahepatischen Gallenwege"
Zeitschr. klin. Med. 96, 22 - 52 (1923)

Westphal, K.,
F. Gleichmann und
G.G.Solka

"Tierexperimentelle Beobachtungen
über nervös bedingte Resorptions-
schwankungen der Gallenblase mit
teilweiser Berücksichtigung des
Lebergallenflusses"
Pflügers Arch. ges. Physiol. 227,
204 - 219 (1931)

Wieland, H. und
H. Sorge

"Untersuchungen über die Gallensäuren"
Hoppe-Seyler's Zeitschr. physiol.
Chem. 97, 1 - 27 (1916)

Wollesen, J.M.

"Gallensteine und Gravidität"
Bruns' Beitr. klin. Chir. 173,
368 - 400 (1942)

Xaver, F.

"Kritisches zum differentialdiag-
nostischen Wert der Serumbilirubin-
bestimmung bei der Steinerkrankung
der Gallenblase und der Gallenwege"
Bruns' Beitr. klin. Chir. 203,
364 - 378 (1961)

Zuckschwerdt, L. und
Dollé

"Anzeigen und Gegenanzeigen zu Ein-
griffen während der Schwangerschaft"
Der Chirurg 1, 1 - 13 (1937)

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Laboranten Wilhelm Z i l l y und dessen Ehefrau Marie, geb. Langenstein wurde ich am 9.6.1941 in Karlsruhe geboren.

Von meinem 6. bis 10. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule in Singen/Pforzheim, danach bis zu meinem 19. Lebensjahr das Reuchlin - Gymnasium in Pforzheim, wo ich im März 1960 die Reifeprüfung bestand.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1960 an der Julius - Maximilians - Universität Würzburg. Hier legte ich im April 1961 die naturwissenschaftliche und im Juli 1963 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Dezember 1966 beendete ich an der hiesigen Universität mein Studium mit dem medizinischen Staatsexamen.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Walter Zilly

BÖHLER-DRUCK

87 WÜRZBURG, Wirsbergstr. 10

Tel. 54143